Supplemento straordinario alla «Gazzetta Ufficiale» n. 294 del 14 dicembre 1985

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 14 dicembre 1985** SI PUBBLICA NEL POMERIGGIO DI TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 ottobre 1985.

Integrazione del prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

LEGGI E DECRETI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 ottobre 1985

Integrazione del prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto l'art. 30 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, contenente norme sul prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 12 della legge 26 aprile 1982, n. 181;

Visti gli articoli 10, 11 e 12 del decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463, convertito, con modificazioni, nella legge 11 novembre 1983, n. 638, recanti norme in materia farmaceutica e, in particolare, disposizioni sul predetto prontuario;

Visto l'art. 15, secondo comma, della legge 22 dicembre 1984, n. 887;

Visto il decreto ministeriale 7 marzo 1985, pubblicato nel supplemento straordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 71 del 23 marzo 1985, con il quale si è provveduto all'aggiornamento del prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale;

Visto in particolare l'art. 9 del predetto decreto ministeriale 7 marzo 1985, con il quale sono stati fissati i criteri per l'inserimento, nel corso dell'anno, di nuovi farmaci e per l'esclusione di farmaci già inseriti, in attuazione di quanto disposto dall'art. 12, primo comma, del citato decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463;

Visto, altresì, l'art. 7 dello stesso decreto 7 marzo 1985, contenente disposizioni sull'inclusione nel prontuario terapeutico delle specialità medicinali a base di cefotiam, cefonicid, ceftizoxima, ceftriaxone, latamoxef, aztreonam, cefuroxima, cefamandolo, cefoxitina, ceftazidima, cefoperazone, cefotaxima, cefatrizina, ceftezolo;

Preso atto che il Consiglio superiore di sanità interpellato in relazione al disposto dell'anzidetto articolo 7 del decreto 7 marzo 1985, ha ritenuto che le specialità medicinali a base dei predetti principi attivi — ad eccezione di quelle a base di cefatrizina e ceftezolo per le quali non sono state prospettate limitazioni di impiego — possono essere ammesse all'uso generalizzato purchè siano decorsi 12 (dodici) mesi dalla data di registrazione e purchè le indicazioni terapeutiche siano adeguate a quanto indicato dallo stesso Consiglio superiore di sanità;

Ritenuto, pertanto, opportuno di inserire e mantenere nel prontuario terapeutico le specialità medicinali a base dei predetti antibiotici soltanto se soddisfino le due condizioni poste dal Consiglio superiore di sanità;

Visti i decreti ministeriali 16 maggio 1985 e 3 giugno 1985 pubblicati, rispettivamente, nella *Gazzetta Ufficiale* n. 124 del 28 maggio 1985 e n. 182 del 3 agosto 1985, con i quali sono state escluse dal prontuario terapeutico alcune specialità medicinali che avevano ottenuto il riconoscimento della qualifica di «prodotto da banco»;

Ritenuto di dover procedere all'integrazione del vigente prontuario terapeutico, quale risulta dagli anzidetti decreti ministeriali;

Ravvisata, inoltre, l'opportunità di pubblicare le schede tecniche di informazione scientifica delle specialità medicinali contrassegnate nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale con la sigla «S», di cui all'art. 6 del citato decreto ministeriale 7 marzo 1985;

Viste le proposte formulate dal comitato di esperti di cui all'art. 30 della legge 23 dicembre 1978, n. 833;

Sentito il Consiglio sanitario nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Nel vigente prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale di cui al decreto ministeriale 7 marzo 1985, pubblicato nel supplemento straordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 71 del 23 marzo 1985, sono incluse le specialità medicinali di cui all'allegato 1.

Nel predetto elenco sono contrassegnati rispettivamente:

con «A», i farmaci di cui all'art. 10, secondo comma, del decreto legge 12 settembre 1983, n. 463, convertito con modificazioni, nella legge 11 novembre 1983, n. 638 (per i quali non è dovuta alcuna quota di partecipazione);

con «B», i farmaci per i quali è prevista una quota di partecipazione pari a L. 150 per ogni mille lire e per la frazione di prezzo superiore a L. 500, ai sensi dell'art. 10, terzo comma, lettera *a)* del decreto-legge citato, nonchè la quota fissa di L. 1.300, ai sensi dello stesso art. 10, terzo comma, lettera *b)* e dell'art. 15, secondo comma, della legge 22 dicembre 1984, n. 887.

A norma dell'art. 3 del decreto ministeriale 28 giugno 1985, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 162 dell'11 luglio successivo, la prescrizione delle confezioni di specialità medicinali di cui al primo comma del presente articolo non è assunta a carico totale o parziale del Servizio sanitario nazionale, ove le confenzioni stesse non risultino integralmente conformi a quanto disposto dal decreto ministeriale 10 giugno 1983, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 192 del 14 luglio 1983.

Art. 2.

Sono, con decorrenza immediata, escluse dal prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale le confezioni di specialità medicinali per le quali le aziende titolari hanno presentato domanda di rinuncia alla registrazione. Sono, parimenti, depennate dal prontuario terapeutico le confezioni di specialità medicinali per le quali è già intervenuta la revoca della registrazione su rinuncia del titolare o d'ufficio.

Le confezioni di specialità di cui al comma precedente sono riportate nell'allegato 2 al presente decreto.

Art. 3.

Sono escluse dal prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale le confezioni di specialità medicinali indicate nell'allegato 3 al presente decreto che, sulla base delle valutazioni espresse dal comitato di esperti di cui all'art. 30 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, non possiedono più i requisiti sufficienti a giustificarne il mantenimento nel prontuario stesso.

Le confezioni di cui al comma precedente sono, tuttavia, ulteriormente concedibili sino al centoventesimo giorno dalla data di pubblicazione del presente decreto, con le quote di partecipazione alla spesa per l'assistenza farmaceutica previste dal decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463, convertito, con modificazioni, nella legge 11 novembre 1983, n. 638, e dalla legge 22 dicembre 1984, n. 887.

Art. 4.

Nell'allegato 4 al presente decreto, sono riportate le confezioni di specialità medicinali già inserite nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale di cui al citato decreto 7 marzo 1985, per le quali, nel frattempo, sono state autorizzate variazioni.

Le confezioni di cui al comma precedente sono prescrivibili a carico del Servizio sanitario nazionale con decorrenza dalla data di emanazione del decreto che ha autorizzato le variazioni indicate.

Art. 5.

Nell'allegato 5 al presente decreto sono riportate le schede tecniche di informazione scientifica riguardanti le specialità medicinali contrassegnate nel prontuario terapeutico del Servizio sanitari nazionale con la sigla «S», redatte in ottemperanza alle disposizioni di cui al decreto ministeriale 23 giugno 1981 e successive modificazioni ed integrazioni.

Nell'allegato 6 al presente decreto sono riportate le specialità medicinali contrassegnate nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale con la sigla «S», suddivise per gruppi terapeutici e corredate dal relativo prezzo di confezione, posologia e costo medio giornaliero di terapia.

Art. 6.

Le ditte farmaceutiche possono far pervenire, entro il termine perentorio di sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, istanza in carta da bollo per la correzione, da parte dell'ufficio, di eventuali errori materiali.

Art. 7.

Restano ferme le disposizioni di cui agli articoli 5, 6 e 8 del decreto 7 marzo 1985 pubblicato nel supplemento straordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 71 del 23 marzo 1985.

Art. 8.

Il presente decreto, da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, entra in vigore a partire dal primo di gennaio 1986.

Roma, addì 18 ottobre 1985

Il Ministro: DEGAN

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

AD	Adulti	ELIX	Elisir	ODONT	Odontoiatrico
AEROS	Aerosol	EMULS	Emulsione	OS	Orale
AMP	Ampolla	EST	Esterna o estemporanea	OTOL	Otologico
ASP	Aspersoria	F	Fiala	PAST	Pastiglia
AST	Astuccio	FL	Flacone	PIL	Pillola
BB	Pediatrico	FTE	Forte	POM	Pomata
BOMB	Bomboletta	FTISS	Fortissimo	PV	Polvere
BUST	Bustina	G	Grammo	RIN	Rinologico o nasale
CAND	Candelette	GRAT	Granulato	RIT	Ritardo
CHIR	Chirurgico	GTT	Gocce	SCIR	Sciroppo
COLL	Collirio	IM	Intramuscolare	SED	Sedativo
COLLU	Collutorio	INIET	Iniettabile	SEMPL	Semplice
COMP	Complesso o composto	IV	Endovenosa	SOLV	Solvente
CONF	Confetto	LIOF	Liofilizzato	SOSP	Sospensione
CPR	Compresse	LIQ	Liquido	SUP	Supposta
CPS	Capsule	LOZ	Lozione	TAV	Tavoletta
CTS	Cachet	MAST	Masticabile	TB	Tubo
DERM	Dermica o dermatologica	MG	Milligrammo	UI	Unità internazionale
DISC	Discoidi	ML	Millimetro	UNG	Unguento
DOS	Dose	NEB	Nebulizzatore	VAG	Vaginale
EFF	Effervescente	NORM	Normale	VIT	Vitamina

LEGENDA

Nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale sono contrassegnati rispettivamente, con:

A — I farmaci di cui all'art. 10, secondo comma, del decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463, convertito, con modificazioni, nella legge 11 novembre 1983, n. 638 (per il quali non è dovuta alcuna quota di partecipazione).

B — I farmaci per i quali è prevista una quota di partecipazione pari a L. 150 per ogni mille lire e per la frazione di prezzo superiore a L. 500, ai sensi dell'art. 10, terzo comma, lettera *a)*, del decreto-legge citato, nonchè la quota fissa di L. 1.300, ai sensi dello stesso art. 10, terzo comma, lettera *b)* e dell'art. 15, secondo comma, della legge 22 dicembre 1984, n. 887

R — Confezioni di specialità medicinali prescrivibili previa diagnosi o indicazione circostanziata da riportare nella prima sezione del ricettario in vigore.

S — Confezioni di speciali medicinali prescrivibili previa diagnosi o indicazione circostanziata da riportare nella prima sezione del ricettario in vigore e per le quali le Unità sanitarie locali sono invitate a presentare, ogni due mesi, al Ministero della sanità, un rapporto sui confronti effettuati sulle prescrizioni ad esse relative.

M — Confezioni di specialità medicinali per le quali è consentita la prescrizione multipla (ad uso delle farmacie).

P — Confezioni di specialità medicinali contenenti sostanze psicotrope o stupefacenti (legge n. 685/75).

T — Confezioni di specialità medicinali prescrivibili nei casi e con le modalità previsti dai decreti ministeriali 7 agosto 1980 e 10 ottobre 1980.

Allegato 1

Elenco delle confezioni di specialità medicinali incluse con il presente decreto nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale.

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
ABAPRIM - *GENTILI*		
20 CPS MG 100	B	3.800
20 CPS MG 300	B	6.600
SOSP. ORALE 1% ML 100	B	3.405
ACTRAPID HM - *NOVO FARMAC.*		
10 ML 400 U	A	12.315
AFLOBEN - *ESSETI*		
30 CPS MG 50	B	2.890
GEL G 50	B	3.480
LAVANDA VAG. 10 FL 10 ML	B	6.275
LAVANDA VAG. 5 FL 140 ML	B	8.225
VAG. GRAT. 10 BUSTE G 20	B	5.475
COLLUTORIO 120 ML	B	2.165
ALBUMINA SCLAVO - *SCLAVO*		
5% FL 50 ML	RB	22.235
5% FL 100 ML + SET INFUS.	RB	42.470
ALFADAT - *ALFA FARMAC.*		
50 CPS MG 10	B	12.180
ALFA EPARINA NA - *ALFA FARM.*		
10 F S.C. 1 ML 5000 U.I.	A	10.395
ALFA KADOL - *MIDY*		
POMATA G 40	B	2.590
ALGOCETIL - *FRANCIA FARM.*		
10 SUPP. MG 200	B	7.815
ALOMEN - *SCHERING*		
IM 1 FL LIOF G 1 + SOLV	SMB	15.795
IM 1 FL LIOF MG 500 + SOLV	SMB	9.370
AMICEL - *SARM*		
6 OVULI VAG MG 150	B	12.295
AMOBRONC - *ICI RENDE*		
IM AEROSOL 10 FIALE 2 ML MG 15	B	4.710
GRAT 30 BUSTINE MG 15	B	6.000
GRAT G 100 PER 200 ML SCIR EST 0,3%	B	7.030
AMOXIL - *LAMPUGNANI*		
12 CPR G 1	B	7.765
AMOXIMEN - *MENARINI*		
BB PV OS SOSP 100 ML	B	5.350
LATT GTT OS 20 ML	B	2.890
"500" 12 CPS	B	5.180
"1000" 12 CPR	B	8.610
AMPLITAL - *FARMITALIA C. ERBA*		
12 CPR G 1	B	7.045
ANAVIR - *BIORESEARCH*		
40 CPR MG 500	SB	24.160
SCIROPPO 5% ML 120	SB	9.015
ANTIFLOG 20 - *FIRMA*		
10 SUPP MG 20	B	8.620
APERDAN - *TIBER*		
CREMA VAG G 40 + 10 APPLIC	B	3.665
10 OVULI VAG MG 15+1 APPLIC	B	3.190
AQUAFOR - *FARMADES*		
30 CPR MG 20	B	5.630
ARTRODOL - *AGIPS*		
30 CPR MG 500	B	10.530
ARTROSILENE RETARD - *DOMPÈ*		
20 CPS MG 320	B	16.825
ARTROXICAM - *TORRE FARMAC.*		
10 SUPP MG 20	B	8.050
ASPIDOL - *PIAM*		
6 FIALE MG 500 + SOLV	B	4.620
20 BUST MG 500	B	3.480
ATEROID - *CRINOS*		
50 CPS 200 L R U	B	54.180
ATEZYM - *SCHARPER*		
30 CPR GASTRORESISTENTI	RB	2.905
ATUS - *GIBIPHARMA*		
IM IV INAL 10 F MG 15	B	4.710
SCIR EST 200 ML	B	7.030
GRAT 30 BUSTINE MG 15	B	7.465
10 SUPP MG 15	B	3.100
10 SUPP MG 30	B	4.965
AULIN - *BOEHRINGER B. ROBIN*		
30 CPR MG 100	B	26.225
30 BUSTINE MG 50	B	16.250
30 BUSTINE MG 100	B	27.400
15 CPR MG 200	B	25.885
AUSOTAL - *AUSONIA*		
12 CPR MG 500	B	8.530
AZACTAM - *SQUIBB*		
IM IV FL G 0,5 + SOLV	SMB	23.405
IM IV FL G 1 + SOLV	SMB	44.390
BAMIFIX - *CHIESI*		
30 CONF MG 300	B	12.565
30 CONF MG 600	B	20.945
BB 10 SUPP MG 250	B	6.285
AD 10 SUPP MG 750	B	11.090
BATRAFEN - *ALBERT FARMA*		
CREMA G 30	B	8.690
POLVERE DERMICA G 30	B	8.035
BENFLOGIN - *ANGELINI*		
30 CONFETTI MG 300	B	11.990
AD SCIROPPO 200 ML	B	8.745
BETA ACIGOXIN - *INVERNI DELLA BEFFA*		
40 CPS MG 0,1	A	5.295
40 CPS MG 0,2	A	5.650
BETADINE GINECOLOGICO P - *CHINOIN*		
5 FL ML 140 + 5 F SOLV + 5 CANNULE VAG	B	8.405

SPECIALITÀ		
BEZALIP RETARD - *BOEHRINGER B.R.*		
30 CONFETTI MG 400	B	18.075
BIOFUREX - *JANUS*		
IM 1 FL MG 500 + SOLV	SMB	5.490
IM 1 FL MG 1000 + SOLV	SMB	9.365
BIO INSULIN - *GUIDOTTI*		
"R" 100 UI/ML FL 10 ML	A	26.650
"R" 40 UI/ML FL 10 ML	A	12.315
"I" 100 UI/ML FL 10 ML	A	26.780
"I" 40 UI/ML FL 10 ML	A	12.440
BIONICARD - *BIOINDUSTRIA*		
50 CPR MG 20	B	24.885
BIOTRIXINA - *BIOTRADING*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP EST 5% ML 100	SB	30.600
BISOLVON LINCTUS - *BOEHR. INGELH.*		
SCIROPPO 0,16% ML 250	B	4.335
CALCIPARINA - *ITALFARMACO*		
10 FIALE SIRINGA ML 0,2 (5.000 UI)	A	25.455
10 FIALE SIRINGA ML 0,5 (12.500 UI)	A	44.015
10 FIALE SIRINGA ML 0,8 (20.000 UI)	A	61.380
CALCITONINA WASSERMANN *IST. WASSERMANN*		
5 FIALE 50 UI	SB	25.145
5 FIALE 100 UI	SB	47.135
CANTOR - *MIDY*		
30 CPR MG 100	RB	22.110
CARBICALCIN - *SKF*		
IM 5 F 40 U M R C 1 ML	SB	60.000
CARBOCIT - *C.T.*		
BB GRAN 30 BUSTINE MG 100	B	4.735
AD GRAN 20 BUSTINE MG 375	B	6.335
CARDIOGEN - *MEDIOLANUM*		
OS 10 FL 10 ML	SB	16.020
CARDIOLAN - *TOSI*		
30 CPR	A	3.060
CARZEM - *PROPHIN*		
50 CPR MG 60	B	12.505
CEFASPOR - *SIT*		
8 CPS MG 500	RB	10.785
CEFOBID - *PFIZER*		
IM 1 FL MG 250 + SOLV 1 ML	SMB	6.440
IM 1 FL MG 500 + SOLV 2 ML	SMB	10.475
IM 1 FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	19.010
CEFODIE - *ISF*		
IM 1 FL MG 250 + SOLV ML 2	SMB	7.835
IM 1 FL MG 500 + SOLV ML 2	SMB	13.415
IM 1 FL G 1 + SOLV ML 2,5	SMB	25.575
CEFOPER - *MENARINI*		
IM 1 FL MG 250 + SOLV 1 ML	SMB	6.440
IM 1 FL MG 500 + SOLV 2 ML	SMB	10.475
IM 1 FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	19.010

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
CEFTIM - *BONOMELLI*		
"250" IM 1 FL MG 250 + SOLV 1 ML	SMB	8.380
"500" IM 1 FL MG 500 + SOLV 1,5 ML	SMB	14.545
"1" IM 1 FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	26.825
CELESTODERM V - *ESSEX*		
CREMA 0,1% G 30	B	3.700
UNGUENTO 0,1% G 30	B	3.700
LOZIONE 0,1% ML 30	B	3.395
CEPLUS - *CT*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
GRAT SCIR EST 5% ML 100	SB	30.690
CEREBRAMINA - *BENVEGNA*		
RETARD 30 CPS MG 60	B	28.020
CEREBROPAN - *ISM*		
IV 4 FL G 3 ML 15	B	8.290
40 CPR MG 800	B	9.480
GTT 30 ML G 10	B	3.965
CETRAZIL - *GIUSTINI*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP ORALE 5% ML 100	SB	30.690
CETRIZINA - *MAGIS*		
8 CPS MG 500	SB	25.855
POLV PER SOSP 5% ML 100	SB	32.200
CIEMME 400 - *LAMPUGNANI*		
50 CPR MG 400	SB	39.000
CISTIDIL - *IDI*		
30 CPR MG 500	B	4.875
CLENIL FORTE SPRAY - *CHIESI*		
AEROSOL DOSATO ML 15,5	B	19.270
CLOPRANE - *IBIS*		
45 CPS MG 250	B	14.005
45 CPS MG 500	B	24.760
CONVERTEN - *NEOPHARMED*		
14 CPR MG 20	B	33.605
CORTICOLIVER - *PIERREL HOSPITAL*		
"100" IM 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	9.080
"200" IM 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	13.680
CORTONE ACETATO - *MERCK SHARP*		
20 CPR MG 25	B	2.785
CRONEPARINA - *MEDIOLANUM*		
5 F 0,5 ML	A	16.895
CYCLOVIRAN - *SIGMA TAU*		
POMATA OFT G 4,5	B	17.765
CREMA 3 G.5%	B	12.480
DEFLAMON - *SPA*		
1 FL MG 500/100 ML INFUS VENOSA	B	5.650
DEFLAN - *GUIDOTTI*		
10 CPR MG 6	B	9.610
10 CPR MG 30	B	40.025
DERMAVAL - *FIRMA*		
CREMA 0,1% G 30	B	8.665
POMATA 0,1% G 30	B	8.665
UNGUENTO 0,1% G 30	B	8.665

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
DESAMIX ANTIMICOTICO - *SAVOMA*		
CREMA DERM G 30	B	2.915
LOZIONE DERM G 30	B	2.635
12 TAV VAG	B	6.190
DIACOLON - *PIAM*		
OS GRAN 30 BUSTE G 5	RB	15.000
OS GRAN 20 BUSTE G 10	RB	18.565
DIAMOX - *CYANAMID*		
RETARD 12 CPS MG 500	B	3.480
DIARCONAL - *RECORDATI*		
30 CPS MG 400	B	28.155
DIFLUSAN - *VON BOCH*		
30 CPR MG 500	B	12.010
DISINTOX - *IRBI*		
10 CPS MG 15	B	16.285
DIUBE 50 - *IBI*		
28 CPR RIVESTITE	B	8.380
DOMUCEF - *MEDICI DOMUS*		
8 CPR G 1	B	8.770
DOVEN - *PROPHIN*		
CREMA G 40 AL 5%	B	4.750
DROXICEF - *ALFA FARM.*		
IM FL MG 500 + 1 F 3 ML	MB	3.875
IM FL G 1 + 1 F 4 ML	MB	5.445
IV FL MG 500 + 1 F ML 5	MB	3.875
IV FL G 1 + 1 F ML 10	MB	5.555
DUOGASTRAL - *ISM*		
50 CPR MG 50	SB	40.815
ECOREX - *TOSI*		
CREMA DERM G 30	B	4.960
CREMA VAG G 78 + APPL	B	10.540
LATTE DERM 1% ML 30	B	4.735
15 OVULI VAG MG 50	B	10.800
6 OVULI VAG MG 150	B	11.280
ELANPRESS - *RECORDATI*		
30 CPS MG 350	B	8.565
ELECEF - *BENVEGNA*		
SOSP EST 100 ML 5%	B	8.340
EMODISINTOX - *IRBI*		
OS 20 BUSTINE MG 40	B	23.275
20 CPS MG 20	B	11.815
OS 10 FL MG 40	B	13.710
EN - *RAVIZZA*		
IM IV 3 F 0,5 MG	PB	2.195
IM IV 3 F 2 MG	PB	2.335
IM IV 3 F 5 MG	PB	2.615
ENAPREN - *MERCK SHARP*		
14 CPR MG 20	B	33.605
ENDALBUMIN - *ISMUNIT*		
SOLUZ 20% ML 50	RB	79.025
EPALFEN - *ZAMBON*		
OS GRAN 30 BUSTE G 6	RB	18.620
OS GRAN 20 BUSTE G 9	RB	18.420
OS GRAN 15 BUSTE G. 12	RB	18.290

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
EPARICAL 0,2 ML - *NATTERMANN*		
10 SIRINGHE PRONTO DOSE 0,2 ML 5.000 UI	A	23.235
EPARICAL 0,5 ML - *NATTERMANN*		
10 FIALE ML 0,5 12.500 UI	A	35.270
EPARICAL 0,8 ML - *NATTERMANN*		
10 FIALE ML 0,8 20.000 UI	A	51.125
EPICON - *VALEAS*		
45 CPS MG 180	B	9.585
40 CPS MG 360	B	14.545
OS GOCCE 50 ML 20%	B	9.375
EPOSERIN - *FARMITALIA C. ERBA*		
BB IM 1 FL MG 250 + SOLV 2 ML	SMB	6.460
IM 1 FL MG 500 + SOLV 2 ML	SMB	10.515
IM 1 FL G 1 + SOLV 4 ML	SMB	18.770
ERITROCINA - *ABBOTT*		
OS GRAT PER SOSP 100 ML 10%	B	9.695
EUPHYLLINA RILCON - *BYK GULDEN ITALIA*		
30 CPS A CESSIONE PROTRATTA MG 50	B	3.370
30 CPS A CESSIONE PROTRATTA MG 200	B	5.200
30 CPS A CESSIONE PROTRATTA MG 300	B	6.620
EURECEPTOR - *ZAMBON*		
50 BUSTINE MG 400	SB	61.570
EURECEPTOR 800- *ZAMBON*		
30 CPR MG 800	SB	68.600
PV OS 30 BUST MG 800	SB	72.700
EUTIROX 50 - *BRACCO*		
50 CPR MG 50	B	4.000
EVIDENT 100 - *FIRMA*		
10 F LIOF MG 100 + 10 F SOLV	B	9.285
FAMODIL - *SIGMA TAU*		
10 CPR MG 40	SB	33.855
FARETRIZIN - *LA.FA.RE.*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP 100 ML 5%	SB	30.625
FATTORE UMANO ANTIEMOFILICO ISI - *ISI*		
1 FLAC LIOF + SOLV 20 ML + APPARECCH. STERILE	SA	292.560
FELDENE - *PFIZER*		
CREMA 1% G 50	B	19.945
FERPLEX - *LIFEPHARMA*		
OS GRAT 12 BUST	B	19.510
OS 10 FL 15 ML	B	18.260
FERROSPRINT - *POLI*		
OS 10 FL 40 MG 7 ML	B	14.170
FEVITAL SIMPLEX - *SPA*		
10 FL 10 ML MG 40	B	14.440
FLOGOFEN - *FORMENTI*		
30 CONFETTI MG 300	B	10.990
AD SCIROPPO 200 ML	B	8.020
FLOGOGIN - *TOSI NOVARA*		
10 SUPP MG 250	B	5.400
10 SUPP MG 500	B	10.250
30 CPR MG 250	B	13.815

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
FLU-CORTANEST - *PIAM*		
CREMA G 30	B	9.160
FLUENTAL - *CORVI*		
GOCCE 20 ML	B	4.230
FLUIDEN - *LA.FA.RE.*		
20 BUSTINE MG 40	B	9.475
RITARDO 20 CPS MG 80	B	8.860
SCIROPPO 0,8% ML 140	B	8.465
FLUMICIL 600 - *ZAMBON*		
20 CPR MG 600	B	8.105
FLUSTAR - *FIRMA*		
30 COMPRESSE MG 500	B	12.540
FOSFORAL - *SIS.TER.*		
12 CPR G 1 OROSOLUBILI	RB	29.050
GABBRORAL - *FARMITALIA C. ERBA*		
12 CPR MG 500	B	6.905
GAFIR - *AUSONIA*		
20 CPR MG 230	SB	36.415
10 CPR MG 460	SB	36.060
GASTRIDIN - *MERCK SHARP*		
10 CPR MG 40	SB	33.855
GASTROBEN 300 - *MENARINI*		
10 CPR MG 300	SB	37.650
GENTALYN 120 - *ESSEX*		
IM 1 FIALA MG 120	MB	4.360
GHIMACEF - *GHIMAS*		
8 CPR MG 500	SB	24.940
GRAT PER 100 ML SOSP 5%	SB	31.465
GIBINAP - *GIBIPHARMA*		
IM 6 F LIOF MG 275	B	9.000
30 CPS MG 275	B	14.085
10 SUPP MG 550	B	10.120
GLAZIDIM - *GLAXO*		
IM FL MG 250 + SOLV 1 ML	SMB	8.380
IM FL MG 500 + SOLV 1,5 ML	SMB	14.545
IM FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	26.825
GLIPTIDE 200 - *CRINOS*		
30 CPR MAST	B	24.105
GLITISOL - *ZAMBON*		
12 CPS MG 500	B	5.550
GRAMPLUS - *CHIESI*		
10 SUPP LATTANTI MG 100	B	3.380
10 SUPP BAMBINI MG 200	B	4.495
10 SUPP ADULTI MG 750	B	9.140
HAIMAPLEX - *AIMA*		
"200" 1 FL LIOF UI 200 + SOLV 10 ML	SA	54.240
"500" 1 FL LIOF UI 500 + SOLV 20 ML	SA	127.025
H-ATETAL - *ISM*		
1 SIRINGA STERILE ML 0,5 PRONTO USO	RB	2.160
HEMOCROMO - *POLIFARMA*		
OS 10 FL 10 ML MG 20	B	10.495
OS 10 FL 10 ML MG 40	B	16.850

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
HEPUMAN B BERNA - *BERNA*		
1 FL 2 ML UI 200	RB	52.785
1 FL 2 ML UI 400	RB	56.660
HERPES GEL - *MASTER PHARMA*		
GEL G 10	B	9.820
HUMULIN R - *LILLY*		
100 U/ML FL 10 ML	A	26.650
40 U/ML FL 10 ML	A	12.315
HUMULIN I - *LILLY*		
100 U/ML FL 10 ML	A	26.780
40 U/ML FL 10 ML	A	12.440
IDUSTATIN SOLUZIONE 40% - *ISNARDI*		
UE SOLUZ 40% G 5	B	52.500
IMMUNO HBS - *ISI*		
1 FIALA 1 ML	RB	34.695
1 FIALA 3 ML	RB	99.330
IMODIUM - *JANSSEN*		
OS SOSPENS ML 150 (0,2 MG/ML)	B	4.860
INDERAL - *ICI PHARMA*		
GRADUALE 28 CPS MG 160	B	6.265
INDOLIN - *CHEMIL*		
50 CPS MG 2,5	B	13.985
INDORENE - *LUSOFARMACO*		
30 CPR MG 50	B	18.315
INOSCAN - *ZAMBON CHIM.*		
40 CPR MG 50	B	18.555
40 CPR MG 100	B	34.875
20 CPR MG 200	B	34.555
IPATRIZINA - *IPA*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP EXT 100 ML 5%	SB	30.620
IPRAFEN - *CHIESI*		
SOLUZ 20 ML	B	3.740
ISMO 20 - *BOEHRINGER B.R.*		
50 CPR MG 20	SA	15.325
KAMICIN - *BELFANTI*		
1 F MG 100 ML 1	MB	2.825
1 F MG 200 ML 2	MB	4.100
1 F MG 300 ML 3	MB	5.455
KEDACILLINA - *BRACCO*		
EV 1 FL G 2 + SOLV	RMB	7.015
KETARTRIUM - *ESSETI*		
G 50 GEL 2,5%	B	4.665
KLODIN - *CABER*		
30 CPR MG 250	SB	34.670
KYNOSINA - *IRBI*		
30 CONFETTI MG 500	B	3.420
20 BUSTINE GRANULATO MG 500	B	3.665
10 SUPP G 1,2	B	2.560
LAEVOLAC - *BOEHRINGER B.R.*		
OS GRAT 30 BUSTE G 5	RB	16.150
OS GRAT 20 BUSTE G 10	RB	19.985

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
LAMPOFER - *VON BOCH*		
20 CPS MG 40	B	20.895
OS 10 FL MG 40	B	13.195
LAMPOTRIX - *VON BOCH*		
~~8 CAPS MG 500~~	~~SB~~	~~24.435~~
SOSP 5% ML 100	SB	30.690
LANTADIN - *LEPETIT*		
10 CPR MG 6	B	9.610
10 CPR MG 30	B	40.025
LEBLON LIOFILIZZATO - *DE ANGELI*		
10 F LIOF + 10 F SOLV	SB	8.825
LEGOFER 20 - *ITALFARMACO*		
20 CPR MASTICABILI MG 400	B	20.970
OS 10 FL 10 ML MG 400	B	14.305
OS GRAT 20 BUSTE MG 400	B	21.770
LEGOFER 40 - *ITALFARMACO*		
OS GRAT 12 BUSTE	B	24.625
OS 10 FL 15 ML	B	23.045
LEUCOTROFINA - *ELLEM*		
10 CAPSULE MG 80	SB	43.615
LIPAROID 60 - *GUIDOTTI*		
50 CONF 60 LRU	B	18.725
LIPIDIUM - *RORER*		
50 CPS MG 250	B	7.690
LIPOMIL - *MILANFARMA*		
30 CPR MG 250	B	5.625
LIPOZID - *PIERREL*		
30 CPR MG 600	B	23.425
LISACEF - *LISAPHARMA*		
PV SOSP EST 100 ML 5%	B	7.825
LISIL - *LENZA*		
BB SCIROPPO 2% ML 150	B	4.435
AD SCIROPPO 5% ML 150	B	6.890
BB GRAT 30 BUSTE MG 100	B	7.080
LISOMUCIL - *LIRCA*		
20 BUSTINE GRANULARE G 1,5	B	17.270
LISOPULM - *ESSETI*		
10 FIALE INIETT MG 15 ML 2	B	4.710
30 CPR MG 30	B	8.850
30 BUSTINE MG 15	B	7.960
SCIROPPO 0,3% ML 200	B	7.345
SOLUZ INAL 0,75% ML 40	B	4.035
LOCOIDON C - *BROCADES*		
POMATA G 30	B	3.455
CREMA G 30	B	3.455
LOPID - *PARKE DAVIS*		
30 CPR MG 600	B	23.425
MAG 2 - *LIRCA*		
6 F INIETT ML 10	B	4.420
OS 20 FL 10 ML	B	9.300
MAJOR - *LAMPUGNANI*		
20 CPS MG 20	B	13.645
POMATA 0,5% G 40	B	7.500

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
MASTER CORTEX - *COLI*		
"200" IM 10 F 3 ML	B	12.665
MEDOPREN - *MALESCI*		
30 CPR MG 500	B	10.415
MEDROL - *UPJOHN*		
20 CPR MG 16	B	6.895
MEGATON - *MAGGIONI*		
IM 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	5.270
MEGATON CORTEX - *MAGGIONI*		
IM 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	8.740
MEPICOR - *CORVI*		
30 CPR MG 5	B	17.345
MEPROFEN - *AGIPS*		
30 CPS MG 100	B	8.210
10 SUPP MG 100	B	4.270
10 SUPP MG 200	B	6.315
MESULID - *LPB*		
30 CPR MG 100	B	26.225
30 BUSTINE MG 50	B	16.250
30 BUSTINE MG 100	B	27.400
15 CPR MG 200	B	25.885
MEVALON - *GUIDOTTI*		
"1000" 16 CPR G 1	SB	48.955
MICLAST - *LIFEPHARMA*		
15 OVULI MG 50	B	16.440
6 OVULI MG 100	B	12.955
MICOFUGAL - *LABOPHARMA*		
LATTE DERM 1% 30 ML	B	5.500
PV ASPERS 1% G 30	B	5.025
MICOPIROX - *MASTER PHARMA*		
15 OVULI MG 50	B	16.525
6 OVULI MG 100	B	12.680
MICOS - *AGIPS*		
6 OVULI VAGINALI MG 150	B	12.875
MICOXOLAMINA - *DOMPÈ*		
15 OVULI MG 50	B	18.505
6 OVULI MG 100	B	14.190
MICROSER - *FORMENTI*		
GOCCE FLAC 30 ML	B	8.915
MILLIBAR - *LISAPHARMA*		
50 CPS MG 2,5	B	13.725
MIOCARDIN - *MAGIS*		
OS 10 FL G 1 ML 10	SB	20.445
MIRACEF - *TOSI*		
8 CPS MG 500	SB	24.445
MIRTILENE FORTE - *SIFI*		
FORTE 20 CPS	B	14.705
MONOCID - *SMITH KLINE & FRENCH*		
IM 1 FL MG 250 + SOLV 2 ML	SMB	7.835
IM 1 FL MG 500 + SOLV 2 ML	SMB	13.415
IM 1 FL G 1 + SOLV 2,5 ML	SMB	25.575

SPECIALITÀ		
MONOCINQUE - *LUSOFARMACO*		
30 CPR MG 40	SA	17.535
MONOTARD HM - *NOVO FARM.*		
10 ML 400 U	A	12.440
MOTIAX - *NEOPHARMED*		
10 CPR MG 40	SB	33.855
MOTILIUM - *JANSSEN*		
OS GTT 30 ML 2%	B	17.565
30 CPR MG 20	B	18.225
MOVENS - *INVERNI DELLA BEFFA*		
30 CAPSULE MG 50	B	6.560
30 CAPSULE MG 100	B	10.230
MUCOFRIN - *ESSEX*	/	
AD 10 SUPP MG 200	B	5.510
BB 10 SUPP MG 100	B	3.675
LATT 10 SUPP MG 20	B	2.395
OS GRAT 24 BUSTE MG 200	B	10.190
OS GRAT 60 BUSTE MG 300	B	33.195
OS GOCCE 25 ML	B	5.185
SCIROPPO 200 ML	B	5.030
20 CPS MG 200	B	8.310
10 F 4 ML	B	4.630
AEROSOL 10 F 3 ML	B	3.975
MUCOTREIS - *ECOBI*		
AD SCIR ML 150 5%	B	5.805
MUCOVENT - *ESSEX*		
AD 10 SUPP	B	6.500
BB 10 SUPP	B	4.810
IM 10 F 4 ML	B	5.890
IV 10 F 10 ML	B	7.200
12 CAPSULE	B	5.200
NAPRILENE - *SIGMA TAU*		
14 CPR MG 20	B	33.605
NAPROREX - *LAMPUGNANI*		
10 SUPP MG 550	B	10.120
20 CPS MG 550	B	17.760
30 CPS MG 275	B	14.085
NAPROSYN - *RECORDATI*		
GEL G 50 AL 10%	B	9.930
NATICARDINA R - *CHINOIN*		
40 CPS RITARDO MG 275	B	8.795
NATIL - *NATIVELLE*		
30 CPS MG 100	RB	13.965
NEFADOL - *ZILLIKEN*		
20 CPR MG 30	B	5.230
6 F INIETT 1 ML	B	3.430
NEUROLENE - *MAGIS*		
30 CPS MG 50	RB	13.270
NICARDAL - *ITALFARMACO*		
50 CONF MG 20	B	27.100
NICARPIN - *CHIESI*		
50 CPR MG 20	B	25.190

SPECIALITÀ		
NICOLSINT - *VON BOCH*		
IM 3 F MG 500	B	20.045
IM 5 F MG 250	B	17.375
IM 1 F MG 1000	B	13.740
NIFEDICOR RETARD - *SCHIAPPARELLI*		
50 CPR MG 20	B	20.725
NIMICOR - *SCHIAPPARELLI*		
50 CPR MG 20	B	25.470
NITRO DUR - *SIGMA TAU*		
15 SISTEMI TRANSDERMICI 15 CM²	SA	23.885
NITRO SORBIDE - *LUSOFARMACO*		
CREMA G 40 C/CEROTTI	A	9.355
NIZORAL - *JANSSEN*		
20 CPR MG 200	RB	35.000
NOOTROPIL - *UCB*		
40 CPR MG 1200	B	11.835
NORMIX - *ALFA FARMACEUTICI*		
BB 12 CPR MG 100	B	14.635
AD 12 CPR MG 200	B	26.800
GOCCE 5% ML 20	B	12.155
SOSP 2% ML 60	B	14.410
NOTUL 400 - *DOX AL ITALIA*		
48 CPR MG 400	SB	46.745
NOVACEF - *LOCATELLI*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
GRAT SOSP EXT 100 ML	SB	30.685
NUCLEOSINCROMA - *COLI*		
"100" 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	10.205
OLBIACOR - *SARM*		
50 CPS MG 50	B	9.035
ORAP - *JANSSEN*		
GOCCE 30 ML	RB	5.920
ORIENS - *INVERNI DELLA BEFFA*		
48 CPR MG 100	B	12.695
ORUDIS - *FARMITALIA CARLO ERBA*		
RETARD 30 CPS MG 150	B	12.755
CREMA 2,5% G 30	B	3.850
PAMOCIL - *AANDERSEN*		
12 CPR G 1	B	7.765
PANACEF - *ELI LILLY*		
12 CPR DISP MG 250	RB	10 345
PANZID - *DUNCAN*		
IM FL MG 250 + SOLV 1 ML	SMB	8.380
IM FL MG 500 + SOLV 1,5 ML	SMB	14.545
IM FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	26.825
PERDIPINA - *SANDOZ*		
50 CONF MG 20	B	27.100
PERICEL - *LIRCA*		
20 CPR MG 500	B	11.205
PERIDON - *ITALCHIMICI*		
OS GTT 30 ML 2%	B	17.565
30 CPS MG 20	B	18.225

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
PERNEXIN 20 - *SCHERING*		
OS GRAT 20 BUSTINE	B	18.245
20 CPR MAST	B	17.580
10 FL 10 ML	B	11.925
PERNEXIN 40 - *SCHERING*		
OS GRAT 12 BUSTINE	B	20.640
OS 10 FL 15 ML	B	19.320
PERSOLV - *LEPETIT*		
1 FL 5000 UI + 1 F	SA	19.425
1 FL 25000 UI + 1 F	SA	86.685
1 FL 100000 UI + 1 F	SA	338.895
PLACTIDIL - *MANETTI & ROBERTS*		
30 CAPSULE MG 150	B	22.200
30 CAPSULE MG 300	B	41.770
PLATAMINE - *FARMITALIA C. ERBA*		
INIETT 1 FL M 25	A	54.830
POLIPLACEN - *FARMIGEA*		
12 OVULI VAGINALI G 10	B	8.095
PRAXENOL 500 - *ZANARDI*		
30 CPR MG 500	B	27.990
PRIAXIM - *RAVIZZA*		
20 CPR MG 100	B	22.915
PRIMBACTAM - *MENARINI*		
IM EV FL G 0,5 + SOLV	SMB	23.405
IM EV FL G 1 + SOLV	SMB	44.390
PRONTOKEF - *MASTER PHARMA*		
IM FL MG 500 + SOLV	SMB	9.265
IM FL G 1 + SOLV	SMB	16.700
PROXIL - *RORER*		
20 CPR MG 300	B	18.220
PULMAC - *LPB*		
30 CONF MG 300	B	12.555
30 CONF MG 600	B	20.810
BB 10 SUPP MG 250	B	6.290
AD 10 SUPP MG 750	B	11.110
RANIDIL 300 - *DUNCAN*		
10 CPR MG 300	SB	37.650
RANVIL - *GENTILI*		
50 CONFETTI MG 20	B	27.100
RAPID CARNIL - *IRBI*		
INIETT 10 FL LIOF MG 500 + 10 F SOLV	SB	32.485
30 CPR MG 500	SB	43.840
REDINON CORTEX - *BRACCO*		
10 FL LIOF 100 UCD + 10 FL SOLV	B	9.940
RENGASIL - *CIBA GEIGY*		
30 CAPSULE MG 400	B	16.080
10 CAPSULE RETTALI MG 600	B	9.830
IM 6 FIALE MG 400 ML 4	B	6.000
REOMUCIL - *F. TOSI*		
OS 30 BUSTINE MG 300	B	7.620
OS 20 CPS MG 375	B	5.940
RETICULOGEN - *ELI LILLY*		
5 FIALE 1 ML		2.430

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
RIACEN - *CHIESI*		
CREMA 1% G 50	B	18.810
RIFACOL - *SCHIAPPARELLI*		
BB 12 CPR MG 100	B	14.635
AD 12 CPR MG 200	B	26.800
GOCCE 5% ML 20	B	12.155
SOSP 2% ML 60	B	14.410
ROCEFIN - *ROCHE*		
IM 1 FL G 0,250 + SOLV	SMB	8.330
IM 1 FL G 0,500 + SOLV	SMB	14.265
IM 1 FL G 1 + SOLV	SMB	26.820
ROITEN - *SCHERING*		
IM EV 6 F 2 ML MG 20	B	5.215
30 CPR MG 20	B	11.115
OS GTT 30 ML	B	7.825
ROSSOCORTEN 100 - *CABER*		
10 F LIOF + 10 F SOLV	B	9.735
ROVAMICINA - *FARMITALIA CARLO ERBA*		
12 CPR 3.000.000 UI	B	9.370
RUBROFER - *BROCCHIERI*		
OS 20 BUSTE MONODOSE MG 40	B	22.495
RUNICEF - *BERGAMON*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP 5% ML 100	SB	30.590
SANASMA - *SERPERO*		
10 F MG 0,09 ML 1	B	4.105
30 CPR MG 20	B	5.635
SARAN - *SCHIAPPARELLI*		
20 CPR MG 150	SB	33.705
IM IV 10 FIALE MG 50	SB	10.050
SCLERAMIN - *IBIRN*		
50 CPS MG 26,68	B	26.145
SECUROPEN - *BAYER*		
1 FL G 0,5 + SOLV 5 ML	RMB	6.465
1 FL G 1 + SOLV 10 ML	RMB	10.560
SEROLAN PERTOSSE - *SERONO*		
1 FL INIETT LIOF MG 320 + SOLV	RB	11.670
SIFAMIC - *SIFI*		
COLLIRIO 10 ML	B	2.950
POMATA OFT G 10	B	2.910
SLO-PHYLLIN - *RORER*		
RETARD 30 CPS MG 200	B	4.935
RETARD 30 CPS MG 300	B	6.210
SPECTRUM - *SIGMA TAU*		
"250" IM 1 FL LIOF MG 250 + SOLV 1,5 ML	SMB	8.380
"500" IM 1 FL LIOF MG 500 + SOLV 1,5 ML	SMB	14.545
"1" IM 1 FL LIOF G 1 + SOLV 3 ML	SMB	26.825
STAFUSID - *ITALFARMACO*		
INFUS FL MG 500 + FL ML 50	B	11.640
STERINOR - *A B C*		
SOSP 100 ML	B	11.335

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
STOMET - *BIORESEARCH*		
12 F MG 200	SB	9.740
50 CPR MG 200	SB	26.520
FLAC SOSP EST ML 200 4%	SB	21.020
SUCRALFIN - *INVERNI DELLA BEFFA*		
GRAT 30 BUST G 1	B	12.605
SUCRAMAL - *MALESCI*		
GRANULATO 30 BUST G 1	B	10.460
SUGAST - *ISTITUTO WASSERMANN*		
40 CPR MG 500	B	8.120
OS 30 BUST G 1	B	10.370
SULIC - *CROSARA*		
10 SUPP MG 200	B	7.655
SUPERTHIOL - *CRINOS*		
GRAT AD 30 BUSTE G 5	B	9.415
GRAT BB 30 BUSTE	B	5.695
SURGAMYL - *ROUSSEL MAESTRETTI*		
OS GRAT 30 BUSTE MG 200	B	14.800
OS GRAT 30 BUSTE MG 300	B	19.500
10 SUPP MG 300	B	8.500
30 CPR MG 300	B	20.000
SYGEN - *FIDIA*		
5 FIALE 10 MG 2 ML	B	36.075
5 FIALE 20 MG 2 ML	B	68.695
1 FLAC MULTIDOSE 100 MG 5 ML	B	66.910
TAGAMET 400 - *SMITH KLINE & FRENCH*		
50 BUSTINE MG 400	S B	61.570
TAGAMET U.I.D. - *SMITH KLINE & FRENCH*		
30 CPR MG 800	S B	68.600
PV OS 30 BUSTINE MG 800	S B	72.700
TALACORT - *BERGAMON*		
CREMA G 30	B	8.190
POMATA G 30	B	8.190
UNGUENTO G 30	B	8.190
TAL PLUS - *C T*		
12 CPR MG 500	R B	6.850
TEOMAL R - *MALESCI*		
BB 30 CPR MG 200	B	5.055
30 CPR MG 350	B	6.915
TEOVAL R - *VALEAS*		
30 CPS MG 60	B	3.655
30 CPS MG 125	B	4.380
30 CPS MG 250	B	6.000
TETATOX BERNA - *BERNA*		
1 FL 0,5 ML + SIRINGA	B	1.930
TETRAMIL - *FARMIGEA*		
MONODOSE COLL 10 CONTENITORI ML 0,5	B	3.575
MINIDOSE COLL 10 CONTENITORI ML 1	B	3.820
THEOLAIR SR 250 - *SELVI*		
30 CPR MG 250	B	5.775
THEOLAIR SR 350 - *SELVI*		
30 CPR MG 350	B	7.115

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
TICLOSAN - *VON BOCH*		
30 CPR MG 250	SB	34.670
TICOFLEX - *AANDERSEN*		
30 CPR MG 250	B	15.000
AD 10 SUPP	B	11.095
TOLMEX - *LABOPHARMA*		
30 CPS MG 400	B	13.510
TOMABEF - *AANDERSEN*		
IM 1 FL MG 500 + SOLV 2 ML	SMB	8.875
IM 1 FL G 1 + SOLV 3 ML	SMB	16.075
TOTALCICLINA - *BENVEGNA*		
12 CPS MG 500	B	4.075
12 CPR G 1	B	6.430
TRICEF - *TIBER*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SOSP ORALE 5% ML 100	SB	30.310
TRIGGER - *POLIFARMA*		
"300" 10 CPR MG 300	SB	37.650
TRIXIDIN - *FARMADES*		
8 CPS MG 500	SB	27.325
SOSP ORALE 5% ML 100	SB	34.410
SOSP ORALE 10% ML 60	SB	40.315
TRIXILAN - *PULITZER*		
8 CPS MG 500	SB	24.850
GRAT SOSP ORALE 100 ML 5%	SB	31.030
ULCEDIN - *AGIPS*		
30 CPR MG 800	SB	48.000
ULCEX 300 - *GUIDOTTI*		
10 CPR MG 300	SB	37.650
ULCOMET - *ITALFARMACO*		
50 CPS MG 200	SB	28.255
ULCOSYNTEX - *FRANCIA FARMACEUTICI*		
50 CPR MG 25	SB	19.455
50 CPR MG 50	SB	36.495
ULTRAMICINA - *LISAPHARMA*		
SOSP ORALE 100 ML 5%	RB	12.500
IM 1 FL G 1 + SOLV	RMB	4.555
UPASE 100 - *LA FARMOCHIMICA*		
IM 10 F LIOF + 10 F SOLV	B	10.475
URICEMIL - *FARNEX*		
30 CPR MG 300	B	6.485
UROKINASE CHOAY - *ITALFARMACO*		
IV 1 FL LIOF 100.000 UI + 1 F SOLV	SA	337.935
IV 1 FL LIOF 75.000 UI + 1 F SOLV	SA	254.200
UROXACIN - *MALESCI*		
20 CPS MG 500	SB	36.920

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
URSON - *RIPARI GERO*		
40 CPR MG 80	SB	13.810
20 CPR MG 240	SB	18.670
20 CPR MG 480	SB	35.030
VASODIN - *ALFA FARMACEUTICI*		
50 CPR MG 20	B	25.470
VENALISIN - *AGIPS*		
30 CPS MG 400	B	5.675
VERAPRIDE - *SIGMA TAU*		
20 CPS MG 100	B	11.540
VIAREX - *ESSEX*		
AEROSOL NASALE G 20	B	7.500
VIRUSTOP - *PULITZER*		
G 20 CREMA 10%	B	3.720
G 20 CREMA 20%	B	5.760
VIRUXAN - *SIGMA TAU*		
G 20 CREMA 10%	B	4.695
G 20 CREMA 20%	B	7.270
GOCCE AURICOLARI 10 ML	B	3.015
ORABASE PASTA 20% G 20	B	7.270
COLLUTORIO 100 ML 20%	B	28.715
10 BUSTINE VAGINALI	B	67.680
XICAM - *S I T*		
30 CPS MG 20	B	18.500
10 SUPP MG 20	B	7.000
ZACAM - *PROPHIN*		
10 SUPP MG 20	B	9.425
ZANITRIN - *BRISTOL ITALIANA*		
8 CPS MG 500	SB	28.975
PV OS SOSP 5% ML 100	SB	36.165
PV OS SOSP 10% ML 60	SB	42.455
ZANTAC 300 - *GLAXO*		
10 CPR MG 300	SB	37.650
ZINAF - *CROSARA*		
8 CPS MG 500	SB	24.355
GRAT SOSP 100 ML 5%	SB	30.740
ZITRIX - *GIBIPHARMA*		
8 CPS MG 500	SB	24.435
SCIR EST 100 ML 5%	SB	30.325
SCIR EST 60 ML 10%	SB	35.000
ZOVIRAX - *WELLCOME*		
POMATA OFT 4,5 G	B	17.765
CREMA G 3 5%	B	12.480

Allegato 2

Elenco delle confezioni di specialità medicinali non più concedibili dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
ALGOFEN - *PUROPHARMA*		
30 CPS 300 MG.	B	7.475
ARGECOR - *FARGE*		
OS GTT 15% 20 ML	B	2.000
ARTRODAR - *PROTER*		
30 CPS 25 MG	B	8.835
AUSOLIVER - *AUSONIA*		
30 CPR 500 MG	B	8.175
1000 OS GRAT 30 BUST	B	15.310
B-OM - *SIGURTÀ*		
SCIR 120 ML	B	2.210
BUTAFLOGIN - *BIOSINT*		
30 CONF	B	3.695
CATERGEN - *ZYMA*		
30 CPR 500 MG	B	8.835
30 BUST 1 G	B	16.250
CEREBRO - *SALUS RESEARCH*		
50 CPS 100 MG	B	12.475
50 CPS 200 MG	B	22.680
CIRCLETON - *IBI SUD*		
MITE 50 CPS 100 MG	B	13.170
50 CPS 200 MG	B	23.685
CLARANTIN - *RADIUMFARMA*		
IM 10 F 3 ML	B	7.315
CORTEPARIN - *USAR*		
COLL 5 ML	B	5.035
DELTA PRENOVIS - *PARKE DAVIS*		
IM 6 F 2 ML 15 MG	B	3.200
DIFMEDOL - *UCM - DIFME*		
30 CPR	B	3.295
10 SUPP	B	3.270
DOPEGEN - *SAMIL (già* **Tiolocl)**		
MITE 30 CPS 100 MG	B	8.235
50 CPR 200 MG	B	22.435
DRENOLIVER - *JANUS*		
30 CPR 500 MG	B	9.125
DULASI - *CT*		
50 CPS 200 MG	B	21.715
ELECEF - *BENVEGNA*		
SOSP EST 60 ML	B	6.240
EMOFERRINA B12 - *PIAM*		
OS 10 FL 15 ML	B	4.180
EUVASAL - *SELVI*		
30 CPS 100 MG	B	8.565
50 CPS 200 MG	B	23.990
FARECTIL - *LAFARE*		
50 CPS 200 MG	B	22.680
FISIODAR - *GENTILI*		
30 CPS 25 MG	B	8.835
FLOGISTIN - *SCHARPER*		
10 SUPP 250 MG	B	3.265
30 CONF 100 MG	B	3.825
FLUVALEAS - *VALEAS*		
FLAC 20 CPR	B	1.960
FOCUS - *ANGELINI*		
30 CONF	B	8.485
IANGENE - *FARMOCHIMICA*		
50 CPS 100 MG	B	15.295
INOSITAL - *BIOM. FOSCANA*		
B OMNIA SCIR 170 G	B	2.945
LOCTIDENE - *MITIM*		
50 CPS 200 MG	B	22.680
LOCTON - *LEPETIT*		
50 CPS 200 MG	B	25.360
MITE 50 CPS 100 MG	B	13.950
MEPACOL - *ABC*		
B 12 IV F 10 ML	B	3.340
B 12 SCIR 150 G	B	2.620
B 12 30 CONF	B	3.140
MEPROFILLINA - *MALESCI*		
30 CONF	PB	3.355
METACTIV - *BRACCO*		
30 CPS 100 MG	B	8.995
50 CPS 200 MG	B	25.365
METRIL - *GUIDI*		
10 BUST 7 G	B	2.285
MOLSIDOLAT - *HOECHST SUD*		
40 CPR 2 MG	B	9.710
MOLSITON - *EDMOND PHARM*		
30 CPR 2 MG	B	6.495
MUCOLITICO MAGGIONI - *MAGGIONI*		
20 CPS	B	4.620
NEUROSTOP - *BORROMEO*		
1000 IM 5 F + 5 F 2 ML	B	4.040
NOVOSPAROL - *PROPHIN*		
30 CONF	B	2.960
PAIDOMICETINA - *LAFARE*		
SCIR 60 ML	B	2.265
PAVERONA - *LILLY*		
20 CPR 0,2 G	B	2.320
PEPTOPANCREASI - *SERONO*		
OS, 140 G	B	4.130
PIROFOSFASI - *BENVEGNA*		
3 F + 3 F 2 ML	B	3.565
PIRROXIL - *FORMENTI*		
50 CPS	B	6.765
PLUSPEN - *AESCULAPIUS*		
12 CPS 250/250 MG	B	5.030
125/125 MG SCIR 45	B	3.105
250/250 MG IM FL + F	MB	2.075
500/500 MG IM FL + F	MB	2.495

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
POLIVASAL - *COLI*		
50 CPR 200 MG	B	22.430
PULMOLEINA - *SAM*		
SCIR 200 G	B	2.405
RADIOSONE - *RADIUMFARMA*		
10 CPR MG 4	B	1.985
10 CPR MG 8	B	2.640
RAUNOVA - *ZAMBELETTI*		
20 CPR 1 MG	B	2.440
RENON - *MEDAL*		
15 CPR	B	2.740
SUDIL - *CABER*		
50 CPS 100 MG	B	13.200
50 CPS 200 MG	B	22.680
SULC - *TOSI FRANCO*		
50 CPS 100 MG	B	13.380
SULOCTAL - *LOCATELLI*		
50 CPS 200 MG	B	22.680

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
SULODENE - *ALFA FARMAC.*		
GTT OS 1 FL 30 ML	B	8.170
30 CPR 400 MG	B	28.580
50 CPS 200 MG	B	24.660
TACE - *ISI*		
30 CPS	B	3.265
TAMID - *SERPERO*		
50 CPS 100 MG	B	12.475
50 CPS 200 MG	B	22.680
TANDERIL - *CIBA GEIGY*		
30 CONF 100 MG	B	3.575
TRANSEPAR - *DOMPÈ*		
OS 30 BUST 1 G	B	16.250
TUSSOL - *GUIDI*		
OS 10 FL 10 ML	B	3.765
SCIR 100 ML	PB	2.205
TUXIDIN - *GAZZINI*		
SCIR 150 G	B	2.270
ULCAMATO - *FARGE*		
30 DISC	PB	2.220
VASCUDIL - *UCM - DIFME*		
50 CPS 200 MG	B	22.680

Allegato 3

Elenco delle confezioni di specialità medicinali non più concedibili dal centoventesimo giorno dalla data di pubblicazione del presente decreto.

SPECIALITÀ		
ACEF - *TIBER*		
FL PV 250 MG + F 2 ML	MB	2.795
ACEPREVAL - *PARKE DAVIS*		
CREMA 30 G	B	2.940
UNG 30 G	B	2.940
ALBUMAN BERNA - *BERNA*		
FL 10 ML 20%	RB	16.600
FL 10 ML 25%	RB	20.275
FL 20 ML 20%	RB	30.575
ALDRISONE VC SIFI - *S.I.F.I.*		
COLL 5 ML	B	3.030
AMBROCEF - *LUSOFARMACO*		
IM FL 0,5 G + F SOLV	B	4.265
IV FL 0,5 G + F SOLV	B	4.410
AMINOFLOR - *CROSARA*		
IV FL 250 ML	B	4.300
AMINOVEN L8 - *BOEHR. BIOCH.*		
FLEBO FL 500 ML	B	13.525
AMITRIPTOL - *BRACCO*		
FTE 20 CPR 50 MG	RB	2.870
30 CPR 10 MG	RB	2.315
AMOXILLIN - *ESSETÌ*		
GRAT 12 BUST 250 MG	B	4.060
1 G 1 FL + 1 F	MB	2.455
12 CPS 500 MG	B	4.750
500 MG FL + F SOLV	MB	2.085
AMOX - *S.A.R.M.*		
SCIR EST 60 ML	B	3.340
500 12 CPS	B	5.260
AMPICIL - *AUSONIA*		
1 FL LIOF + 1 F	MB	2.460
AMPI-F - *CYANAMID*		
INIETT FL + F	MB	2.675
PEDIATRICO FL + F	MB	2.350
12 CPS	B	6.385
1000 INIETT FL + F	MB	3.270
AMPLIBIOS - *LAGAP*		
IM IF + 1F SOLV	MB	2.030
12 CPS 250 MG	B	2.800
AMPLICID - *CIFA*		
1 FL 250 MG + F SOLV	MB	1.910
1 FL 500 MG + F SOLV	MB	2.080
AMPLIPENYL - *ISF*		
1 FL 1 G + 1 F 4 ML	MB	2.655
ANTIDRASI - *ISF*		
20 CPR	B	2.095

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
ATIRIN - *FISONS*		
IV FL PV 0,25 G + F SOLV	MB	3.035
IV FL PV 0,5 G + F SOLV	MB	4.045
AUSOCEF - *AUSONIA*		
SOSP 100 ML	B	14.055
AZACORTID - *LEPETIT*		
UNG IDR 0,1% 15 G	B	4.700
BATRAFEN - *ALBERT - FARMA*		
CREMA 15 BUST 2 G	B	10.000
BAYMICIN - *BAYER*		
10 IM IV 1 F 1 ML	SMB	3.155
BAYPEN - *BAYER*		
IV FL 0,5 G + F SOLV 5 ML	RMB	4.535
IV FL 1 G + F SOLV 10 ML	RMB	6.740
BB-K8 - *BRISTOL SUD*		
IM 1 FL 0,350 G	SMB	13.445
BENTUM - *ZAMBON*		
10 SUPP 1 G	B	3.755
10 SUPP 500 MG	B	3.195
30 CPR 500 MG	B	3.825
BENZTRONE - *SAMIL*		
2 MG 6 F 1 ML	B	2.450
BETADIVAL - *IST. CHEM DI LODI*		
POM 30 G	B	2.990
BETAGON - *SCHERING*		
30 CPR 2,5 MG	B	10.390
BETRILOL - *BOEHR. INGEL*		
IV 6 F 5 ML	B	3.940
50 CPR 10 MG	B	8.180
BIAZOLINA - *PANTHOX BURK*		
250 1 FL + F SOLV	MB	2.795
BIFLOCIN - *ESSETÌ*		
FL 1 G + F SOLV	MB	2.975
FL 500 MG + F SOLV	MB	2.520
BILANCEN - *BIOM. FOSCAMA*		
FTE 50 CPR	B	15.630
BIVLAR 28 - *SCHERING*		
28 CONF	RB	3.880
BOR-CEF - *BORROMEO*		
SCIR 100 ML	B	6.635
8 CPS 500 MG	B	5.640
BRAMOXI - *BRACCO*		
FL POLV 750 MG + F	MB	2.535
12 CPR 500 MG	B	5.740
BROVEL - *LEPETIT*		
10 SUPP 100 MG	*B*	3.575
C MONOVIT - *ESSETÌ*		
IV 10 FL 10 ML	B	4.230
CAMALDIN - *BOEHR. INGEL.*		
20 CONF	B	4.215
CAMALOX - *RORER ITAL.*		
SOSP 200 ML	B	2.885
30 CPR	B	3.015

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
CAPBEN - *ICI SANOL S.*		
IM 10 F 0,25 G 3 ML	B	3.690
CEFADROS - *PROTER*		
8 CPS	B	5.200
CEFALEXINA SIT - *SIT*		
12 CPS 250 MG	B	4.760
250 IM FL + F	MB	2.155
500 IV IM FL + F	MB	2.570
CEFAXIN - *BRISTOL SUD*		
8 CPS 500 MG	B	5.255
CEMANDIL - *SIT*		
IV 1 FL 0,5 G + 1 F SOLV	SMB	5.620
CEREBRAMINA - *BENVEGNA*		
GTT 30 ML	B	4.945
50 CPS 10 MG	B	10.025
CESPORAN - *CABER*		
IM FL 250 MG + F SOLV	MB	2.265
IM FL 500 MG + F SOLV	MB	2.905
CETILON - *SIRT-BBP*		
SCIR 200 G	B	2.450
CHEMOSPORAL - *FARM. ERBA*		
8 CPS 500 MG	B	5.315
CINDOMET - *CHIESI*		
10 SUPP 750 MG	B	7.910
30 CPS	B	8.860
CITICEF - *CT*		
IM 500 MG FL + F	MB	2.975
IV 1 G FL + F	MB	4.145
CIVITUX - *OGNA*		
IV 6 F 5 ML	B	2.875
20 CONF	B	4.380
CLAMOXIL - *BEECHAM P.*		
125 SCIR 80 ML	B	2.840
250 SCIR 80 ML	B	4.005
CODEINOL - *SABA*		
AD 10 SUP	PB	2.645
CODETILINA HOUDE - *LIRCA*		
60 GRAN 5 MG	PB	2.515
COFREL - *PFIZER*		
20 CPR 25 MG	B	2.290
COLIFOSSIM - *COLI*		
IM FL 250 MG + 1 F	SMB	3.575
IV FL 1 G + 1 F	SMB	9.335
CONFIDAN - *BOUTY*		
IM 6 F 100 MG	RB	3.310
20 CPR 200 MG	RB	5.885
CORDARONE - *SIGMA-TAU*		
5 F 3 ML	B	3.675
CORTANEMIN B12 - *FIRMA*		
IM 10 F LIOF + 10 F	B	10.245
CRESVIT - *LUSOFARMACO*		
OS GTT 15 ML	B	2.380

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
CROMEZIN - *CROSARA*		
IV FL LIOF 1 G + 1 F	MB	6.195
CRONEPARINA - *MEDIOLANUM*		
2 F 0,5 ML	A	7.540
2 F 1 ML	A	12.365
CYCLACUR - *SCHERING*		
21 CONF	B	4.060
DESAMIX ANTIMICOTICO - *SAVOMA*		
CREMA DERM 20 G	B	2.525
LOZ DERM 20 ML	B	2.325
6 TAV VAG	B	4.030
DEURSIL - *GIPHARMEX*		
30 CPS 100 MG	SB	21.660
DEXACILLIN - *SQUIBB*		
1 FL 1 G + 1 F SOLV	MB	3.415
1 FL 500 MG + 1 F	MB	2.680
12 CPS 500 MG	B	7.285
250 MG/5 ML 60 ML	B	4.565
DICLOCIL - *BRISTOL SUD*		
12 CPS 250 MG	B	3.465
DIFLOR - *COLI*		
12 CPS 500 MG	B	4.900
DIFMETUS - *UCM - DIFME*		
20 CPS	B	1.960
DIMETANE - *PROTER*		
30 CPR	B	1.985
DINA - *SAN CARLO*		
SCIR 200 MG FL VETRO	SB	25.395
50 CPR 200 MG FL VETRO	SB	30.975
DINTOINA - *RECORDATI*		
ELIX 200 ML	B	3.055
DISINTOX TIOCTICO - *IRBI*		
OS GRAT 150 G	B	15.105
20 CAPSULE	B	10.355
ora		
DISINTOX - *IRBI*		
OS GRAT EFF G 150	B	15.000
20 CAPSULE	B	10.300
DI-SIPIDIN - *SAMIL*		
C INSUFFL 25 CPS	B	9.110
DOXACIN - *GLAXO*		
5 CPS 100 MG	B	1.890
DOXIFIN - *IFI*		
GRAT 30 G	B	1.865
5 CPS 100 MG	B	1.765
DUO-ORMOGYN - *SAMIL*		
F 1 ML	B	1.485
25 CPR	B	2.055
DUXIMA - *DUKRON ITAL.*		
IV FL 1 G + F	SMB	9.335
EMOCLOT - *AIMA*		
1 FL 100 U + 1 FL 5 ML	SA	65.665
1 FL 250 U + 1 FL 10 ML	SA	153.520
ENDONEUTRALIO - *CROSARA*		
GRAT 20 BUST	B	3.215

SPECIALITÀ		
EPARSIL - *PULITZER (già* **Epacardo** - *Savio)*		
40 CPS 70 MG	B	9.065
ESACINONE - *LISAPHARMA*		
LOZ 30 ML	B	1.965
ESKACEF - *SKF*		
8 CPS	B	6.995
ESTIAMEN - *UCM-DIFME*		
20 CPS	B	1.965
ETASCIN - *ARMOUR MED.*		
~~IM 5 F LIOF + 5 F~~	B	5.015
30 CPR	B	4.935
EURECEPTOR - *ZAMBON*		
40 BUST 400 MG	SB	49.910
FACTORATE - *ARMOUR MED.*		
250 FL + FL	SA	148.745
700 FL + FL	SA	404.080
FAREDINA - *LAFARE*		
FL 0,5 G + F SOLV	MB	3.045
FATTORE UMANO ANTIEMOF - *ISI*		
FL 100 U + FL	SA	63.315
FEPRON - *LILLY*		
15 CPR 600 MG	B	4.670
FERTODUR - *SCHERING*		
20 CPR 400 MG	B	18.435
FILTRAX - *BIOM. FOSCAMA*		
MITE 20 CPS 200 MG	RB	8.040
FIRMACEF - *FIRMA*		
IV 1 FL LIOF 1 G + F	MB	6.470
IV 1 FL LIOF 250 MG + F	MB	2.985
IV 1 FL LIOF 500 MG + F	MB	4.225
FIRMACORT - *FIRMA*		
3 F LIOF 8 MG + 3 F	B	3.825
FISIOZIMA - *NEOPHARMED*		
BB 30 CPR 5 MG	B	2.380
20 CPR 150 MG	B	5.935
FLAMO - *CRISTALFARMA*		
GRAT SOSP 60 ML 5%	B	3.915
FLANAMOX - *PROTER*		
12 CPS 250 MG	B	4.330
FLOXAPEN - *AESCULAPIUS*		
1 FL 500 MG + 1 F SOLV	MB	2.040
FLUMAJOR - *CYANAMID*		
BB 12 CPS	B	4.285
GRAT 12 BUST	B	5.010
FLUORO-URACILE - *ROCHE*		
30 CPS 250 MG	A	35.205
FOCUS - *ANGELINI*		
10 SUPP	B	6.390
FONLIPOL - *RECORDATI*		
48 CPR	B	9.440
FOSFOCIN - *CRINOS*		
OS SOSP EST 100 ML	RB	11.730
FOSFOTRICINA - *ITALFARMACO*		
IV 1 FL LIOF + F	RMB	4.625

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
FRENAL - *ISF*		
COLLIRIO 10 ML	B	7.080
GEFARNAX - *DE ANGELI*		
OS GTT 20 ML	PB	3.685
GENTIBIOPTAL D - *FARMILA*		
COLL 10 ML	B	3.560
POM OFT 5 G	B	2.720
GESTONE - *SAMIL*		
10 MG 3 F 1 ML	B	1.895
25 MG 3 F 1 ML	B	1.940
GESTROL - *SAMIL*		
28 CPR	RB	2.785
GLIPTIDE 200 - *CRINOS*		
30 CPR 200 MG	B	24.160
GLYVENOL - *CIBA GEIGY*		
CREMA 30 G	B	2.440
10 SUPP	B	3.745
GUASTICIL - *BORROMEO*		
AD 10 SUP	B	2.975
BB 10 SUP	B	2.490
HAIMALBUMIN - *AIMA*		
20% 10 ML	RB	18.600
HAIMASERUM - *AIMA*		
5% FLEB 100 ML	RB	32.505
5% FLEB 50 ML	RB	17.755
HAIMA - D - *AIMA*		
FL 100 MCG	RB	13.505
FL 250 MCG	RB	29.645
HALCIDERM - *SQUIBB*		
SOLUZ ESTERNA 0,1% 30 ML	B	5.660
HYPERTUSSIS - *BAYER*		
1 FL	RB	8.135
HYPER - TET CUTTER - *BAYER*		
1 FL 2 ML	RB	11.845
1 SIRINGA 2 ML	RB	11.955
IBIAMOX - *IBI*		
SCIR EST 60 ML 125 MG/5 ML	B	3.330
SCIR EST 60 ML 250 MG/5 ML	B	4.665
IBUDROS - *MANETTI E R.*		
10 SUP 300 MG	B	6.095
IG RHO SCLAVO - *SCLAVO*		
1 FL 1 ML	RB	13.145
IPOAZOTAL - *SIT*		
GRAT 30 BUST	B	5.745
ISIMOXIN - *ISI*		
BB OS GTT 20 ML	B	2.060
JOSAXIN - *UCB*		
GRAT 12 BUST 2 G	RB	11.945
KAPPABI - *FARM. ERBA*		
1 F 10 MG	RMB	2.930
1 F 75 MG	RMB	9.110
KATASMA - *BRUSCHETTINI*		
20 CPR	B	1.760
KEDACILLINA - *BRACCO*		
1 FL 0,5 G + 1 F 2 ML	RMB	3.510

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	
KEFENID - *SIT*		
30 CPS 50 MG	B	5.270
KERALENE - *ALLERGAN*		
COLL 2 ML LIOF	B	11.615
KETANGEL - *ANGELINI*		
LIOF 6 FL + 6 F	B	5.660
10 SUP	B	5.190
30 CPS 50 MG	B	5.895
KEZOLIN - *LILLY*		
IM F 250 MG + 1 F 2 ML LIDOC	MB	2.810
IM F 500 MG + 1 F 2 ML LIDOC	MB	3.890
IM FL 1 G + 1 F 4 ML LIDOC	MB	5.990
IM IV F 1 G + 1 F 4 .ML SOLV	MB	5.990
LADIBEN - *SERONO*		
FTE 20 CPS	B	5.010
MANTENIMENTO 20 CPS	B	2.865
MEDIO 20 CPS	B	3.580
LAEVOKOMBETIN - *BOEHR. BIOCH.*		
5 F + 5 F 1/4 MG	B	3.235
LARGIVEN RETARD - *BRISTOL SUD*		
50 CPS	B	11.800
LARGIVEN - *BRISTOL SUD*		
30 CPR 20 MG	B	3.065
LASITONE - *HOECHST SUD*		
FORTE 10 CPS	B	11.465
LAURIDIN - *LOCATELLI*		
IM FL PV 1 G + F SOLV	MB	3.990
IM FL PV 500 MG + SOLV	MB	2.890
LENAR - *MONTEFARMACO*		
POM 20 G	B	2.615
LENIDERM - *FARMAROMA*		
POM 30 G	B	2.915
LIPIDICON - *LAGAP*		
50 CPS 500 MG	B	3.610
LIPOSOLVIN - *TOSI*		
50 CPS 500 MG	B	9.810
LIPOZID - *PIERREL*		
30 CPS 300 MG	B	13.115
LISACEF - *LISAPHARMA*		
OS SOSP 60 ML 125 MG/5 ML	B	3.510
LONGASA - *ANGELINI*		
20 CPR 800 MG	B	2.360
LOPID - *PARKE DAVIS*		
30 CPS 300 MG	B	13.115
LOREXINA - *CROSARA*		
GRAT SOSP EST 100 ML	B	6.270
8 CPS	B	4.875
MAGNIPEN - *MIDY*		
500 12 CPS	B	3.485
MEDICIL - *MEDICI*		
AD 10 SUP	B	3.300
SCIR 180 ML	B	3.070
MEFRUSAL - *BAYROPHARM*		
20 CPR 50 MG	B	4.605

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
MENCORTEX B6 - *MENARINI*		
500 3 F LIOF + 3 F	B	10.440
MENCORTEX - *MENARINI*		
200 LIOF 6 F + 6 F	B	10.100
500 3 F LIOF + 3 F	B	10.335
MEPROFILLINA - *MALESCI*		
30 CONF	PB	3.355
MICOCLORINA - *ZAMBON*		
12 CPS 0,25 G	B	2.150
MICOMPLEX - *SEARLE*		
LOZ 30 G	B	10.330
MIDECIN - *FARMAKA*		
12 CPS 200 MG	RB	5.250
MILID - *RORER ITAL.*		
FORTE 12 F 5 ML	B	5.155
MOTOFEN - *CILAG*		
GTT 15 ML	PB	3.745
30 CPR	PB	4.945
MOXICINA - *PIERREL*		
OS GTT FL PV + FL SOL	B	4.090
12 CPS 250 MG	B	3.790
MUGHINA - *SIRT-BBP*		
10 SUPP	B	2.455
MYCOSTATIN - *SQUIBB*		
15 TAV VAG	B	2.215
NEO BALSAMOCETINA - *ALFA FARM.*		
AD 6 SUPP	B	3.355
BB 6 SUP	B	2.835
GRAT SOSP 100 ML	B	5.100
LATT 6 SUPP	B	2.205
NEOFOCIN - *MEDICI*		
IM 1 FL 1 G + 1 F SOLV	RMB	4.555
IV 1 FL 1 G + 1 F SOLV	RMB	4.635
NEOTON - *SCHIAPPARELLI*		
5 F LIOF + 5 F SOLV	B	13.275
NIZORAL - *JANSSEN*		
10 CPR 200 MG	RB	19.175
NORMORYTMINA - *CHEMIL*		
6 F LIOF + 6 F SOLV	B	5.025
NOVERIL - *SANDOZ*		
RETARD 20 CPR 240 MG	RB	4.815
NUCLEO CORTEX - *ARMOUR MED.*		
100 10 F LIOF + 10 F	B	10.805
OVERCILLINA - *LEPETIT*		
12 CPS 500 MG	B	4.320
P. CORTIN - *FARGE*		
100 IM 10 F 2 ML	B	7.225
PAMOCIL - *AANDERSEN*		
POLV 40 G	B	2.680
PANACEF - *LILLY*		
GRAT SOSP 100 ML 125 MG/5 ML	RB	9.535
12 CPS 250 MG	RB	10.325
PARADROXIL - *BRISTOL SUD*		
12 CPS 500 MG	B	6.915

SPECIALITÀ		
PARKE MED - *PARKE DAVIS*		
24 CPR 500 MG	B	3.185
PENTAFEN - *ZOJA*		
10 CPR 25 MG	PB	2.310
10 CPR 50 MG	PB	3.280
10 SUPP 50 MG	PB	4.350
PENTREXYL - *BRISTOL SUD*		
OS SOSP 60 ML 2,5%	B	2.140
PERIFE - *SAVIO*		
30 CPS	B	4.380
PERVIUM - *SKF*		
RITARDO 30 CPR	B	6.580
PERYCIT - *TOSI FRANCO*		
50 CPR	B	7.605
PIRAMOX - *RADIUMFARMA*		
12 CPS 250 MG	B	3.135
PLASMAVIRAL - *ISI*		
5% FL 100 ML	RB	32.505
5% FL 50 ML	RB	17.755
PLESIUM - *CHIESI*		
10 F 2 ML	B	4.100
PLEXMIL - *PROFARMI*		
1000 IM 5 F 5 ML + 5 F 2 ML	B	5.070
POLICORT - *LEPETIT*		
GTT OS 10 ML	B	1.965
POLIPLACEN - *FARMIGEA*		
6 OVULI VAG	B	4.910
PRENT - *BAYROPHARM*		
IV 5 F 5 ML	B	3.685
PRIOMICINA - *SAN CARLO*		
IV FL + F SOLV	RMB	4.635
PROXIL - *RORER ITAL.*		
20 CPS 75 MG	B	6.395
PSICRONIZER - *HOECHST SUD*		
"25 "30 CPS	RB	7.950
RALONE - *ICI SANOL S.*		
100 30 CONF	B	7.155
50 30 CONF	B	4.810
RECEF - *AANDERSEN*		
FL 250 MG + F 2 ML	MB	2.825
RENASCIN - *IFI*		
30 CPS	B	4.795
RESIGRAM - *MIDY*		
FL PV 1,5 G + F SOLV	MB	3.685
FL PV 375 MG + F SOLV	MB	2.680
FL PV 750 MG + F SOLV	MB	3.055
RESPILENE - *SIGMA TAU*		
AD 10 SUP	B	5.325
BB 10 SUP	B	3.135
0,3% SCIR 100 ML	B	3.315
0,5% SCIR 100 ML	B	3.700
20 CONF	B	5.215

SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	
RETICUS GYNOLETTES - *FARMILA*		
10 CPS VAG	B	2.585
RETIN-A - *CILAG*		
GEL 30 G	B	2.505
30 GARZE MEDICATE	B	6.070
REUFLOS - *SCHARPER*		
30 CONF 375 MG	B	10.275
REUMAPLUS - *CIF*		
30 CPS	B	4.985
RHO GLOBIN CUTTER - *BAYER*		
1 FL + FL	RB	38.230
RIBOSTAMIN - *DELALANDE*		
1 G 1 FL + F SOLV	SMB	6.660
RONDEC - *ABBOTT*		
SCIR 120 ML	B	2.950
ROSOL-GAMMA - *FARMA BIAGINI*		
FL 10 ML	RB	47.365
FL 2 ML	RB	11.275
ROVAMICINA - *FARM. ERBA*		
12 CPR 1500000 UI	B	5.600
SALIENT - *BIOM. FOSCAMA*		
1% CREMA 30 G	B	2.600
10 SUPP 100 MG	B	4.735
SATO - *SCHARPER*		
20 CPS 200 MG	RB	5.260
SECTRAL - *RBS PHARMA*		
20 CPR 200 MG	B	6.370
5 F 25 MG	B	3.245
SIMPLAMOX - *ISF*		
FL 1 G + F	MB	3.235
SINTOLEXYN - *ISF*		
FL PV 1 G + F SOLV	MB	4.155
8 CPS 500 MG	B	5.610
SOLFACHINID - *BOUTY*		
20 CONF 0,2 G	B	5.000
SOLVELIN DE ANGELI - *DE ANGELI*		
BB LAT 20 CPR	B	2.295
SPASMO NULANS - *SCHIAPPARELLI*		
30 CPS	PB	2.665
SPASMOMEN - *MENARINI*		
BB 6 SUPP 10 MG	B	2.835
STEREOCIDIN - *CRINOS*		
IM 1 F 200 MG 2 ML	RMB	3.725
SULFADONE - *LUSOFARMACO*		
AD 6 SUPP	B	2.255
BB 6 SUPP	B	1.945
SUPRACORT - *SAMIL*		
MULTIDOSE 1 FL 5 ML	B	4.020
SURGAMYL - *ROUSSEL MAESTRETTI*		
30 CPS MG 200	B	14.225
TAGAMET 400 - *SKF*		
40 BUST 400 MG	SB	49.910
TASTO - *SCHARPER*		
GRAT SOSP EST 200 ML 20%	B	4.430

SPECIALITÁ	Modalità di prescrizione	Prezzo
TEFAPAL - *RECORDATI*		
10 SUPP	PB	2.775
50 CONF	PB	3.935
TEONICON - *NEOPHARMED*		
OS GTT 30 ML 20 MG	B	2.540
10 F 1 G 5 ML	B	5.565
50 CPR 200 MG	B	4.065
RITARDO 50 CPS 400 MG	B	6.400
TETRAMIL - *FARMIGEA*		
COLL 5 MONODOSI	B	3.360
TIURASIN - *BOUTY*		
SOSP 100 ML	RB	4.470
20 CPS	RB	5.560
TOPICORT - *ROUSSEL MAESTRETTI*		
COMPOSTO POM 30 G	B	4.950
TOTOCILLIN D - *BAYER*		
BB 12 CPS	B	3.230
TOTOCILLIN - *BAYER*		
INIETT FL 0,5 G + F 2,5 ML	MB	2.195
INIETT FL 1 G + F 5 ML	MB	2.560
TRAVOGEN - *SCHERING*		
7 CPR VAG 100 MG + 7 APPL	B	13.330
TRILAN - *ESSETI*		
INIETT 10 F	B	3.940
TRISOLVIT - *BOUTY*		
20 CPS	B	2.415
TROFINOR - *ORMA*		
21 CPR 0,05 MG	RB	1.880
TUSSIRAMA - *SERPERO*		
20 CONF 160 MG	B	4.380
TZALOL - *BAYROPHARM*		
1 FL 50 ML 500000 UIC	SB	41.030
URETRENE - *MITIM*		
20 CPR 500 MG	B	4.865
URSOBIL - *ABC*		
40 CPS 100 MG	SB	25.535
VACCINO TETANICO FLUIDO - *SCLAVO*		
1 F 0,5 ML	B	1.770
VALEMICINA - *FARMOCHIMICA*		
IV FL + F 10 ML	RMB	4.785

SPECIALITÁ	Modalità di prescrizione	Prezzo
VASAPRIL - *CIFA*		
50 CPR	B	5.450
VASCULARIN GEL - *BOEHR. INGEL.*		
GEL 40 G	B	3.540
VASODILENE - *CHIESI*		
50 CPR	B	3.445
VENARTAN - *FIDIA*		
50 CPS 100 MG	B	5.510
VI NUTRO DROPS - *BERGAMON*		
OS GTT 15 ML	B	1.540
VIBRALEX - *NEOPHARMED*		
OS SOSP 60 ML	B	2.725
VINCAFARM - *RADIUMFARMA*		
10 F 1 ML	B	5.865
VINCALEN - *FIRMA*		
GTT 30 ML	B	4.975
10 F 1 ML	B	6.205
VINCAMIN - *SIT*		
50 CPR 10 MG	B	9.000
VINCA-DIL - *LEPETIT*		
FORTE RICHTER IM 10 F 2 ML	B	7.495
VIRORMONE - *SAMIL*		
2 F 1 ML 100 MG	B	2.070
2 F 1 ML 50 MG	B	1.845
3 F 1 ML 25 MG	B	2.030
6 F 1 ML 10 MG	B	2.530
VIT C VITA - *VITA FARMAC.*		
IV 10 FL 2 G	B	5.085
ZIMOX - *FARM. ERBA*		
12 CPS 375 MG	B	5.865
ZIREN - *HOECHST SUD*		
10 CONF 100 MG	B	6.670
ZOLIN - *SAN CARLO*		
IM FL 250 MG + F	MB	2.825
ZOLISINT - *LOCATELLI*		
IM 1 FL 250 MG + 1 F	MB	2.795
IV 1 FL 1 G + 1 F	MB	6.205
IV 1 FL 250 MG + 1 F	MB	2.895
IV 1 FL 500 MG + 1 F	MB	4.045

Allegato 4

Elenco di specialità medicinali, già incluse nel prontuario terapeutico di cui al decreto ministeriale 7 marzo 1985, per le quali sono state autorizzate variazioni. Dette specialità restano prescrivibili a carico del Servizio sanitario nazionale dalla data di emanazione dei decreti che hanno autorizzato le rispettive variazioni.

IN LUOGO DI:			LEGGASI:		
SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo	SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
ANASCLEROL - *FARNEX*			**ANASCLEROL** - *IST. CHEM. DI LODI*		
ANGIZEM - *INVERNI DELLA BEFFA*			**ANGIZEM** - *INVERNI DELLA BEFFA*		
50 CPR RITARDO 60 MG	B	14.640	50 CPR 60 MG	B	14.640
ANTIPULMINA - *LISAPHARMA*			**ANTIPULMINA** - *LISAPHARMA*		
IM 8 F 2 ML	B	3.230	IM 8 F 2 ML	B	3.010
C/EFEDRINA, IM 8 F 2 ML	B	3.250	C/EFEDRINA, IM 8 F 2 ML	B	3.025
ASPEGIC - *ISF*			**ASPEGIC** - *LIRCA*		
ATEROCLAR - *MEDIOLANUM*			**ATEROCLAR** - *MEDIOLANUM*		
10 F LIOF + 10 F	B	7.250	10 F LIOF + 10 F SOLV 2 ML	A	11.850
BALSAMICO PIAM - *PIAM*			**TORAX** - *FARMADES*		
BEROTEC - *BOEHR. INGEL.*			**DOSBEROTEC** - *BOEHR. INGEL.*		
BIOCARNIL - *GENTILI*			**BIOCARNIL** - *GENTILI*		
OS GTT 20 ML	B	1.955	OS GTT 20 ML	B	1.650
BIOCORTONE VIT - *SIT*			**BIOCORTONE VIT** - *GIBIPHARMA*		
BRONTERIL - *ZAMBELETTI*			**BRONTERIL** - *ZAMBELETTI*		
20 CPS 500 MG	B	11.405	20 CPS 500 MG	B	11.865
BRUZEM - *BRUSCHETTINI*			**DILADEL** - *DELALANDE*		
CALCIPARINA - *ITALFARMACO*			**CALCIPARINA** - *ITALFARMACO*		
10 F 12.500 UI + SIR	A	30.700	10 F 12.500 UI + 10 SIR	A	40.300
10 F 5.000 UI 0,2 ML	A	16.300	10 F 5.000 UI 0,2 ML	A	21.150
2 F 20.000 UI + 2 SIR	A	10.250	2 F 20.000 UI + 2 SIR	A	13.190
CARDIOCAP - *FIDIA*			**CARDIOCAP** - *MIBA*		
CANESTEN - *BAYER*			**GYNO-CANESTEN** - *BAYER*		
CREMA VAG 2% 30 G + 6 APPL	B	4.795	CREMA VAG 2% 30 G + 6 APPL	B	4.795
1 TAV VAG 500 MG + 1 APPL	B	3.020	1 TAV VAG MG 500 + 1 APPL	B	3.020
12 TAV VAG 100 MG	B	6.750	12 TAV VAG MG 100	B	6.750
6 TAV VAG 200 MG	B	6.380	6 TAV VAG MG 200	B	6.380
CEFASEPTOLO - *NEOPHARMED*			**CEFASEPTOLO** - *MIBA*		
CITIOLASE - *ROUSSEL M.*			**CITIOLASE** - *ROUSSEL M.*		
6 FL LIOF + 6 F	B	3.865	6 F LIOF + 6 F SOLV 2 ML	B	4.000
COMETON - *GIBIPHARMA*			**COMETON** - *GIBIPHARMA*		
IM OS 5 F + F 2 ML	B	4.125	OS 5 FLAC	B	3.585
DAMIDE - *SIT*			**DAMIDE** - *BENEDETTI*		
DECRIL - *MEDIOLANUM*			**DECRIL** - *ICI SANOL*		
DETOXASI - *NEOPHARMED*			**DETOXASI** - *MIBA*		
DIACOLON - *VECCHI & PIAM*			**DIACOLON** - *VECCHI & PIAM*		
SCIR 200 G	B	3.850	SCIR 200 G	RB	3.850
DISINTOX FOLINICO - *IRBI*			**DISINTOX B12** - *IRBI*		
IM 6 F + 6 F	B	6.010	IM 6 F + 6 F	B	6.010
DISINTOX TIOCTICO - *IRBI*			**DISINTOX** - *IRBI*		
IM 10 F + 10 F	B	8.180	IM 10 F + 10 F	B	8.150
OS GRAT 20 BUSTE G 5	B	11.615	OS GRAT 20 BUSTE G 5	B	11.600

IN LUOGO DI: SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo	LEGGASI: SPECIALITÀ	Modalità di prescrizione	Prezzo
ELECEF - *PIRRI*			**ELECEF** - *BENVEGNA*		
EMOCLAR - *FARMOCHIMICA*			**LIPAROID** - *GUIDOTTI*		
IM 10 F + 10 F 3 ML	B	7.275	IM 10 F + 10 F 3 ML	B	17.800
EPACARDO - *SAVIO*			**EPARSIL** - *PULITZER*		
EPADORA - *GIUSTINI*			**EPADORA** - *GIUSTINI*		
OS 10 FL 15 ML	B	10.955	OS 10 FLAC 10 ML	B	10.955
ESPIRAN - *FARNEX*			**ESPIRAN** - *IST. CHEM. DI LODI*		
FADO - *BIORESEARCH*			**FADO** - *CABER*		
FLEBS - *CRISTALFARMA*			**FLEBS** - *ELLEM*		
FLUVALEAS - *VALEAS*			**FLUVALEAS** - *VALEAS*		
AD 6 SUPP	B	1.880	AD 6 SUPP	B	1.870
BLISTER 20 CPR	B	1.960	BLISTER 20 CPR	B	1.925
FONZYDIL - *RADIUNFARMA*			**FLOMED** - *PULITZER*		
GUAJABRONC - *PULITZER*			**GUAJABRONC** - *ISNARDI*		
IDUSTATIN 10 - *ISNARDI*			**IDUSTATIN SOLUZIONE 10%** - *ISNARDI*		
10% SOLUZIONE 10 G			SOLUZIONE 10 G		
IDUSTATIN 5 - *ISNARDI*			**IDUSTATIN SOLUZIONE 5%** - *ISNARDI*		
SOLUZIONE 10 G			SOLUZIONE 10 G		
INIBOR - *ESSEX*			**LUXOBEN** - *ESSEX*		
KOMBINAX - *BRACCO*			**KOMBINAX** - *BRACCO*		
20 CPR	RB	4.360	20 CPR	B	4.360
KRIPLEX - *ALFA FARMAC.*			**FORGENAC** - *ZOJA*		
LAEVOLAC - *BOEHR. BIOCH. R.*			**LAEVOLAC** - *BOEHR. BIOCH. ROBIN*		
SCIR 180 ML	RB	4.480	SCIR 180 ML	RB	5.745
LENIDERM - *FARMAROMA*			**LENIDERM** - *SALUS RESEARCHES*		
LENTOSTAMIN - *ISF*			**LENTOSTAMIN** - *S.I.T.*		
LESTEN - *SERONO*			**LESTEN** - *SERONO*		
FTE 10 F LIOF + 10 F 5 ML	B	17.660	FTE IM 10 F LIOF + 10 F 2 ML	B	17.815
LETOFORT - *DOMPÉ*			**LETOFORT** - *SALUS BIORESEARCHES*		
MIOKACIN - *FARMAKA*			**MIOKACIN** - *HAMMER PHARMA*		
NICERGOLYN - *FARNEX*			**NICERGOLYN** - *IST. CHEM. DI LODI*		
NICETIL - *SIGMA TAU*			**NICETILE** - *SIGMA TAU*		
NIROX - *SCHIAPPARELLI*			**NIROX** - *MEDICI*		
NORMASE - *MOLTENI*			**NORMASE** - *MOLTENI*		
SCIR 200 ML	RB	4.370	SCIR 200 ML	RB	5.720
NOSSACIN - *MEDIOLANUM*			**NOSSACIN** - *CORVI*		
OTTIMAL - *FARNEX*			**OTTIMAL** - *IST. CHEM. DI LODI*		
OZOPULMIN - *FARNEX*			**OZOPULMIN** - *IST. CHEM DI LODI*		
PERVENTIL - *MALESCI*			**PERVENTIL** - *MALESCI*		
OS 10 FL 12,5 ML	B	6.015	ELISIR 10 FL OS 12,5 ML	B	6.015
PIRROXIL - *FORMENTI*			**CETAM** - *PROD. FORMENTI*		
PRECONATIV - *KABIVITRUM*			**PRECONATIV** - *KABIVITRUM*		
1 FL 500 U + 500 U + SOLV	SA	246.920	1 FLAC 500 UI	SA	251.560
POLIXIMA - *CRISTALFARMA*			**POLIXIMA** - *HERDEL*		
PRONTOVENT - *DOMPÈ*			**PRONTOVENT** - *SARM*		

IN LUOGO DI: Specialità	Modalità di prescrizione	Prezzo	LEGGASI: Specialità	Modalità di prescrizione	Prezzo
PULMOTRIM - *PIAM*			**PULMOTRIM** - *FARGE*		
SALAZOPYRIN - *EUROSPITAL*			**SALAZOPYRIN** - *PHARMACIA*		
SEDOBEX - *DIFER*			**SEDOBEX** - *ECOBI*		
SEROTONYL - *FARNEX*			**SEROTONYL** - *IST. CHEM. DI LODI*		
SITUALIN - *ISF*			**SITUALIN** - *PUROPHARMA*		
SITUALIN ANTIBIOTICO - *ISF*			**SITUALIN ANTIBIOTICO** - *PUROPHARMA*		
SOLCOTRICHOVAC - *ITALFARMACO*			**GINATREN** - *ITALFARMACO*		
3 F 0,5 ML	B	29.785	IM 3 FL LIOF + 3 F DIL ML 0,5	B	31.400
SOLUPEMID - *RECORDATI*			**SOLUPEMID** - *RECORDATI*		
20 CPS 200 MG	RB	8.500	GRAT 20 BUSTINE MG 200	RB	8.500
20 CPS 400 MG	RB	15.020	GRAT 20 BUSTINE MG 400	RB	12.275
SOMA COMPLEX - *GUIDOTTI*			**SOMA COMPLEX** - *BOUTY*		
SULINOL - *FARNEX*			**SULINOL** - *IST. CHEM. DI LODI*		
TAGAMET - *SKF*			**TAGAMET 200** - *SKF*		
12 F 2 ML			12 F 2 ML MG 200		
50 CPR MG 200			50 CPR MG 200		
TIASE - MEDIOLANUM			**TIASE** - *MEDIOLANUM*		
FORTE SCIR 200 ML + TAP CONT	B	11.815	20 BUSTINE GRAT EFFERV	B	8.910
TICLOCID - *AESCULAPIUS*			**OPTERON** - *COOP. FARM.*		
TIMOLENE - *CRISTALFARMA*			**TIMOLENE** - *ELLEM*		
TINSET - *JANSSEN*			**TINSET** - *PROD. FORMENTI*		
TOPOSTERONE - *SIT*			**TOPOSTERONE** - *HERDEL*		
TRIPTENE - *IRBI*			**TRIPTENE** - *IRBI*		
GRAT 20 BUSTINE 100 MG	RB	18.485	GRAT 20 BUSTINE 100 MG	RB	22.465
TUSSAMAG - *ZILLIKEN*			**TUSSAMAG** - *ZILLIKEN*		
COMPLEX C/DOPROP SCIR 200 ML	B	3.735	COMPLEX C/DOPROP SCIR 200 ML	B	4.240
VALCOR - *MAGGIONI*			**LAGALP** - *MAGGIONI*		
URICEMIL - *FARNEX*			**URICEMIL** - *IST. CHEM. DI LODI*		
ZAMICIN - *ZAMBELETTI*			**MACRORAL** - *ZAMBELETTI*		

Allegato 5

Schede tecniche di informazione scientifica riguardanti le specialità medicinali contrassegnate, nel prontuario terapeutico, con la sigla «S».

Principio attivo: ACIDO CHENODESOSSICOLICO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'acido chenodesossicolico è riconosciuto in grado di aumentare la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo trasformando una bile litogena in non litogena.

I meccanismi attraverso cui tale effetto si realizza sono molteplici. L'aumentata presenza di acido chenico provoca infatti:

inibizione della sintesi del colesterolo, a livello epatico, attraverso la riduzione dell'attività enzimatica dell'idrossimetilglutaril-coenzima A-reductasi epatica (HMGCoA);

aumento del pool dei sali biliari circolanti con un aumento percentuale della presenza di acido chenico;

inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo;

aumento della capacità micellante della bile e quindi solubilizzante del colesterolo biliare.

L'attività clinico-terapeutica dell'acido chenodesossicolico riguarda, pertanto, la capacità di desaturare la bile litogena o di correggere alterazioni della funzione biligenetica con l'effetto di opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo e di realizzare condizioni idonee per la loro dissoluzione se questi sono già presenti.

L'acido chenodesossicolico non agisce sui calcoli formati da pigmenti biliari o rivestiti di calcio. Il suo impiego è riservato ai casi in cui l'intervento chirurgico è controindicato.

Tossicologia.

L'acido chenodesossicolico è caratterizzato generalmente da una bassa tossicità sperimentale, tuttavia con variazioni anche sensibili da specie a specie in rapporto alle trasformazioni metaboliche tipiche delle differenti specie animali; in particolare, è stata evidenziata una possibile epatolesività dipendente appunto dalle differenti caratteristiche di biotrasformazione.

La DL50 nel topo è risultata di 4475 mg/Kg e nel ratto di 6922 mg/Kg con somministrazione orale.

Farmacocinetica.

L'acido chenodesossicolico viene assorbito dopo ingestione sia con meccanismo passivo, a livello del digiuno e del colon, sia con meccanismo attivo, a livello dell'ileo. La «first pass clearance» epatica è molto elevata ed il farmaco una volta assorbito viene in gran parte metabolizzato dal fegato ed escreto nella bile nelle forme glico e tauro coniugate (con prevalenza della forma glicoconiugata) entrando a far parte del circolo entero-epatico ed una parte escreta con le feci. Una quota metabolizzata in acido litocólico ad opera dei batteri, viene in parte assorbita, solfatata a livello epatico ed escreta per via fecale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

L'acido chenodesossicolico dissolve i calcoli di colesterolo (radiotrasparenti) in colecisti funzionante. Esplica pure un'accertata azione normalizzatrice della bile litogena (soprassatura di colesterolo) opponendosi così alla formazione di calcoli biliari colesterolici, nelle persone soggette ad alto rischio di formazione di questi calcoli (pazienti con bile litogena).

Controindicazioni.

Oltre che nei casi di accertata ipersensibilità individuale, la sostanza è controindicata, negli itteri ostruttivi, nelle epatiti acute e croniche, nella cirrosi epatica, nelle gravi infezioni renali, nelle pazienti in stato di gravidanza, nei pazienti con coliche biliari frequenti, con infezioni biliari o con affezioni specie infiammatorie intestinali, che possono alterare la circolazione entero-epatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale, etc.), in presenza di colecisti non visualizzabile dopo due dosi singole consecutive di mezzo di contrasto, nei casi in cui si impone il trattamento chirurgico, comprendenti colecistite acuta, colangite, ostruzione biliare, pancreatite, fistola biliare gastro-intestinale.

Effetti indesiderati.

La tollerabilità della sostanza alle dosi consigliate è di norma buona. Possono talvolta verificarsi episodi diarroici dovuti al naturale effetto lassativo degli acidi biliari; si possono inoltre osservare transitorie modificazioni del titolo delle transaminasi. Tali effetti scompaiono spontaneamente durante il trattamento, oppure richiedono una riduzione del dosaggio.

Si consiglia comunque di raggiungere il dosaggio ottimale progressivamente nell'arco della settimana.

Speciali precauzioni d'uso.

Prima di iniziare la terapia è opportuno effettuare il controllo delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Non sono state ancora accertate sicurezza ed efficacia d'impiego nei bambini.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

L'acido chenodesossicolico è controindicato in gravidanza. Il trattamento delle donne in età feconda potrà essere intrapreso ~~tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza e di prendere eventualmente misure idonee atte ad evitarla,~~ escludendo comunque gli anticoncezionali ormonici dato che essi rendono più difficile il favorevole effetto del trattamento. Ignorando se il farmaco viene escreto nel latte, somministrare con prudenza durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose.

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatotossici, con farmaci che inibiscono l'assorbimento intestinale dell'acido chenico, quali ad esempio la colisteramina, il colestipol e verosimilmente i sali d'alluminio, con -metil DOPA e con farmaci che aumentano l'eliminazione biliare di colesterolo (estrogeni, contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti).

Posologia e modo di somministrazione.

La posologia idonea per ottenere la dissoluzione dei calcoli di colesterolo è dell'ordine di 10-15 mg/Kg al giorno. Tali dosi dovranno essere suddivise nella giornata e dovranno essere assunte preferibilmente dopo i pasti.

Sebbene già dalle prime settimane di cura si possa osservare un miglioramento della situazione generale del paziente con la scomparsa della sintomatologia della calcolosi (dolori e fitte alla parte superiore dell'addome, dolenzia del punto cistico), il trattamento, sentito il parere del medico, deve essere continuato fino ad ottenere una completa dissoluzione dei calcoli da accertare radiograficamente. Se dopo uno o due anni di cura non risulta alcuna dissoluzione o modifica del volume dei calcoli, è consigliabile sospendere il trattamento. Quando i calcoli di colesterolo sono disciolti, per mantenere il livello di colesterolo e del pool degli acidi biliari in un rapporto equilibrato, può essere consigliabile la somministrazione di una dose di mantenimento di acido chenodesossicolico per altri 3-4 mesi.

Sovradosaggio.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale. In tale evenienza si può eventualmente prevedere che compaia diarrea probabilmente autolimitante o che potrebbe richiedere idonei provvedimenti (reidratazione, chelanti dei sali biliari, farmaci attivi sulla motilità intestinale).

Avvertenze.

All'inizio della terapia, a distanza di circa 3 settimane e quindi ogni 3 mesi, controllare i valori delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

Inoltre un controllo periodico della funzionalità epatica è utile specie durante la cura a dosaggi più elevati.

A partire dal 6° mese di trattamento va verificata l'efficacia della terapia mediante ecografia e colecistografia.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: ACIDO URSODESOSSICOLICO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7β-epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali. L'UDCA è in grado di aumentare nell'uomo la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo, trasformando la bile litogena in non litogena.

I meccanismi attraverso cui tale effetto si realizza sono molteplici:

diminuzione della secrezione di colesterolo nella bile tramite una riduzione dell'assorbimento intestinale e della sintesi epatica del colesterolo stesso;

aumento del pool complessivo degli acidi biliari favorenti la solubilizzazione micellare del colesterolo;

formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione non micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio.

Il trattamento con acido ursodesossicolico determina pertanto la formazione di bile insatura di colesterolo e più ricca di sali biliari idonei alla sua solubilizzazione, favorendo anche un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

Proprietà tossicologiche.

L'acido ursodesossicolico presenta i vantaggi di una ridotta formazione di litocolato, considerato epatotossico nell'animale da esperimento (nell'uomo impegna i processi di solfatazione), dell'assenza di aumenti delle transaminasi sieriche, anche in corso di trattamenti a lungo termine nell'uomo.

La tossicità sperimentale dell'UDCA è generalmente molto bassa; la DL50 per via orale è risultata 10 g/Kg nel ratto, mentre nel topo è risultata rispettivamente di 5740 mg/Kg per il maschio e 6000 mg/Kg per la femmina.

Trattamenti cronici di 28 settimane nèl ratto con dosi sino a 2000 mg/Kg per via orale non hanno evidenziato alcuna variazione patologica dei parametri istopatologici studiati. Trattamenti per un anno nel cane con dosi sino a 100 mg/Kg per via orale sono stati pure ben tollerati senza alcuna reazione sfavorevole.

In particolare, non sono stati evidenziati effetti epatolesivi di rilievo, effetti sfavorevoli sulla fertilità, effetti teratogeni o cancerogeni, lesioni della mucosa gastrica.

Elementi di farmacocinetica.

Dopo somministrazione orale,l'acido ursodesossicolico viene facilmente assorbito a livello intestinale, captato dal fegato ed escreto nella bile in forma prevalentemente glicoconiugata, entrando così nel circolo enteroepatico; esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

Il sale bisodico del bis-emisuccinato dell'acido ursodesossicolico presenta, rispetto allo stesso, assorbimento e distribuzione più rapidi.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme con bile sovrasatura di colesterolo, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per realizzare condizioni idonee allo scioglimento se sono già presenti calcoli radio trasparenti; in particolare calcoli colecistici in colecisti funzionante e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari.

Controindicazioni.

È controindicato negli itteri ostruttivi, nelle epatopatie gravi, nonchè nei casi di ipersensibilità individuale accertata verso la sostanza.

La sostanza è pure controindicata nelle pazienti in stato di gravidanza, ed in presenza di ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

Effetti indesiderati (frequenza e gravità).

La tollerabilità della sostanza alle dosi consigliate è di norma buona. Solo occasionalmente sono state riscontrate irregolarità dell'alvo, che generalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Speciali precauzioni per l'uso.

Nei pazienti con coliche biliari frequenti, con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale, etc.) è consigliabile evitare l'uso della sostanza.

Iniziando trattamenti dissolutori a lungo termine, è opportuno effettuare un controllo preliminare delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza. Il trattamento nelle donne in età feconda potrà essere intrapreso tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza.

Non esistono dati secondo cui l'acido ursodesossicolico sia escreto nel latte umano, tuttavia è opportuno somministrare con prudenza durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Evitare l'associazione con sostanze che inibiscono l'assorbimento intestinale degli acidi biliari, come ad esempio la colestiramina, e con farmaci che aumentano l'eliminazione biliare del colesterolo (estrogeni, contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti).

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

Posologia e modo di somministrazione.

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia media giornaliera è di 5-10 mg/Kg: nella maggior parte dei casi, la posologia giornaliera risulta compresa fra 300 e 600 mg al giorno (dopo o durante i pasti e la sera); per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere almeno di 4-6 mesi, fino anche a 12 o più, ininterrottamente e deve essere proseguita per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi.

Il trattamento non deve comunque superare i 2 anni.

Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno, suddivise in 2-3 somministrazioni.

Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico.

Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Non è previsto il trattamento di pazienti in età pediatrica.

Sovradosaggio.

Non sono conosciuti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno (dose questa risultata ben tollerata).

In caso di ingestione accidentale di acido ursodesossicolico in dosi altamente superiori, si suggerisce di porre in atto i normali provvedimenti consigliati nella patologia da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Avvertenze.

Il presupposto per instaurare un trattamento calcolitico con acido ursodesossicolico è rappresentato dalla natura colesterolica dei calcoli stessi; un indice attendibile in tal senso è rappresentato dalla loro trasparenza.

I calcoli biliari che presentano più elevata probabilità di dissoluzione sono quelli di piccole dimensioni in colecisti funzionante; l'avvenuta desaturazione della bile in colesterolo rappresenta un utile elemento di previsione per un buon esito del trattamento, ma non è determinante, dato che la dissoluzione può avvenire anche per un processo fisico di formazione di cristalli liquidi indipendente dallo stato di saturazione. nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni sei mesi.

Conservare con cura i medicinali, tenerli lontano dai bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non ci sono presupposti nè evidenze che possano modificare le capacità sull'attenzione e sui tempi di reazione.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

L'acido ursodesossicolico non rientra nei farmaci di cui alla legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: ACICLOVIR (per infusione endovenosa)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'aciclovir, 9-(2-idrossietossimetil)guanina, è un agente antivirale altamente attivo in vitro contro i virus Herpes Simple I e II e Varicella Zoster. La sua tossicità per le cellule ospiti è scarsa. L'Aciclovir, una volta entrato nelle cellule infettate dal virus, viene trasformato nel composto attivo: l'Aciclovir trifosfato. La prima delle reazioni di fosforilazione richiede la presenza della timidina-chinasi codificata dal virus. L'Aciclovir trifosfato agisce sia come substrato che come inibitore della DNA polimerasi virale bloccando così la sintesi del DNA virale, senza interferire con i normali processi metabolici della cellula.

Da studi di farmacocinetica, nei quali l'Aciclovir è stato somministrato sotto forma di sale sodico, è risultato che: l'Aciclovir si distribuisce ampiamente nei tessuti e nei liquidi corporei, compreso cervello, rene, saliva, polmoni, fegato, muscoli, milza, utero, mucosa vaginale, liquido delle vescicole erpetiche.

Negli adulti l'emivita plasmatica dell'Aciclovir, dopo somministrazione per via e.v., è di circa 2,9 ore. L'Aciclovir attraversa la placenta dopo somministrazione sottocutanea negli animali. Non si sa invece se la stessa sostanza o i suoi metaboliti attraversino la placenta nell'uomo o si distribuiscano nel latte.

L'Aciclovir è escreto in gran parte immodificato per via renale. La clearance renale dell'Aciclovir è nettamente superiore a quella della creatininemia: ciò indica che alla eliminazione del farmaco contribuiscono sia la filtrazione glomerulare che la secrezione tubulare. L'unico metabolita significativo è la 9-carbossimetossimetil-guanina che corrisponde al 10-15% della quantità escreta nelle urine. Quando l'Aciclovir è somministrato 1 ora dopo la somministrazione di probenecid (1 g) l'emivita plasmatica e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche aumentano rispettivamente del 18% e del 40%. Allo «steady state» le concentrazioni medie di picco, dopo dosi di 5 mg/Kg e 10 mg/Kg (somministrate per fleboclisi in un'ora) risultano di 9,8 e 20,7 mcg/ml. A 7 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano di 0,7 e 2,3 mcg/ml. Nei bambimi di età superiore ad un anno si sono osservate concentrazioni plasmatiche simili dopo somministrazione di dosi di 250 mg/m² e 500 mg/m² per fleboclisi (corrispondenti a dosi di 5 mg/Kg e 10 mg/Kg). Nei neonati (0-3 mesi), dosi di 10 mg/Kg somministrate per fleboclisi nell'arco di un'ora determinano concentrazioni di picco di 13,8 mcg/ml. L'emivita plasmatica in questi pazienti è risultata di 3,8 ore. Nell'anziano la clearance totale diminuisce con il diminuire della clearance della creatinina associata all'avanzare dell'età, anche se le variazioni dell'emivita plasmatica sono di modesta entità. In pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita plasmatica media è risultata di 19,5 ore, mentre durante emodialisi è pari a 5,7 ore ed i livelli plasmatici di Aciclovir si riducono del 60% circa. I livelli nel liquido cerebrospinale sono approssimativamente corrispondente al 50% di quelli plasmatici. Il legame con le proteine plasmatiche è relativamente basso (9%-33%) e non ci si dovrebbero attendere interazioni dovute a spostamenti del legame.

Tossicologia.

La DL50 e.v. nel topo, nel ratto e nel cane è di 405, oltre 600 e 356 mg/Kg, rispettivamente.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Infezioni da Herpes Simplex e da Varicella Zoster in pazienti immunocompromessi. Profilassi delle infezioni da Herpes Simplex in pazienti gravemente immunocompromessi. Forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella Zoster e forme gravi di Herpes Genitalis primario in soggetti con normale funzione immunitaria.

Controindicazioni.

Pazienti con nota ipersensibilità all'Aciclovir.

Effetti indesiderati.

Occasionalmente dopo somministrazione di Aciclovir e.v. possono aversi rapidi aumenti della creatininemia e dell'azotemia. Si ritiene che ciò sia in relazione al picco delle concentrazioni plasmatiche ed allo stato di idratazione del paziente. Il farmaco va pertanto somministrato per fleboclisi lenta e deve essere assicurata un'adeguata idratazione del paziente. La ridotta funzionalità renale che si può osservare durante il trattamento generalmente risponde rapidamente all'idratazione e/o alla riduzione del dosaggio o alla sospensione della terapia. Tuttavia, in casi eccezionali, si può avere insufficienza renale acuta. Grave infiammazione locale e talvolta ulcerazioni della cute si sono verificate in caso di stravaso accidentale dell'Aciclovir e.v. nei tessuti perivascolari. In pazienti in terapia con l'Aciclovir si sono osservate reazioni neurologiche reversibili quali letargia, obnubilamento del sensorio, tremori, allucinazioni, alterazioni elettroencefalografiche.

Altri effetti indesiderati: nausea e vomito, dolori addominali, aumento degli enzimi epatici, eruzioni cutanee, alterazioni di alcuni indici ematologici quali: trombocitopenia, leucopenia transitoria, ematopoiesi megaloblastica, ipoplasia midollare.

Al momento attuale non vi sono tuttavia prove che indichino una relazione diretta tra questi eventi e la terapia con Aciclovir per via endovenosa.

Speciali precauzioni per l'uso.

La posologia dell'Aciclovir e.v. in pazienti con funzione renale compromessa deve essere ridotta (vedi posologia) per evitare accumulo. Il farmaco non deve essere iniettato rapidamente in vena ma somministrato per fleboclisi lenta in almeno un'ora. L'Aciclovir e.v. ricostituito ha un pH di circa 11,0 e non può pertanto essere somministrato per via orale.

Data la possibilità del verificarsi di segni e sintomi di encefalopatia, l'Aciclovir deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi neurologici. Cautela va anche adottata nei pazienti con alterazioni epatiche o disturbi elettrolitici gravi e nei pazienti con grave ipossia.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Studi sugli animali non hanno dimostrato effetti embriotossici o teratogeni dell'Aciclovir somministrato per via sistemica. Poiché non esistono dati clinici circa la somministrazione in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in casi di assoluta necessità sotto il diretto controllo del medico. Non sono disponibili dati circa i livelli di Aciclovir che potrebbero aversi nel latte materno dopo somministrazione di Aciclovir e.v. Non si sono osservati effetti sulla fertilità in studi su due generazioni di topi. Mutagenicità: i risultati di numerosi tests di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che l'Aciclovir non pone rischi genetici per l'uomo. L'Aciclovir non è risultato cancerogeno in studi a lungo termine nel ratto e nel topo.

Interazioni medicamentose ed altre.

Il Probenecid aumenta l'emivita media e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche dell'Aciclovir somministrato per via sistemica e ne riduce l'escrezione urinaria e la clearance renale. L'esperienza clinica non ha rilevato interazioni con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: nei pazienti con normale funzionalità renale il dosaggio è di 5 mg/Kg ogni 8 ore nelle infezioni da Herpes Simplex e nelle forme ricorrenti di infezioni da virus Varicella Zoster (in caso di normale funzione immunitaria). Nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus Varicella Zoster la posologia è di 10 mg/Kg ogni 8 ore. Ogni dose deve essere iniettata per fleboclisi in un tempo di almeno un'ora. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consigliano le seguenti modificazioni del dosaggio:

CLEARANCE DELLA CREATININA	Dose
25-50 ml/min	5 mg/Kg ogni 12 ore
10-25 ml/min	5 mg/Kg ogni 24 ore
0 (anuria) - 10 ml/min	2,5 mg/Kg ogni 24 ore e dopo la dialisi.

Bambini: la dose di Aciclovir e.v. può essere calcolata in base alla superficie corporea. Nei bambini fra i tre mesi ed i 12 anni ciò consente un metodo più accurato per il calcolo della dose. 5 mg/Kg sono uguali a circa 250 mg/m² di superficie corporea; 10 mg/Kg sono equivalenti a circa 500 mg/m². La posologia nei bambini va pertanto basata sull'equivalente dose per gli adulti calcolata in base alla superficie corporea.

Anziani: nell'anziano la clearance totale dell'Aciclovir diminuisce di pari passo con la clearance della creatinina. Si deve pertanto stabilire con particolare cura la riduzione del dosaggio per pazienti anziani con ridotta clearance della creatinina.

Durata: la somministrazione va continuata per 5 giorni, tuttavia la sua durata può essere modificata in base alle condizioni del paziente ed alla risposta terapeutica. La durata della somministrazione profilattica è determinata dal periodo di rischio.

Ricostituzione: il contenuto di ogni flaconcino di Aciclovir deve essere sciolto in 10 ml di acqua distillata apirogena o di soluzione fisiologica. Ciò consente di ottenere una soluzione di 25 mg/ml di Aciclovir.

Somministrazione: il contenuto di ogni flaconcino di Aciclovir dopo la ricostituzione deve essere aggiunto per intero o in parte (a seconda della dose richiesta) ad almeno 50 ml di soluzione per fleboclisi. Il contenuto di due flaconcini deve perciò essere aggiunto a 100 ml di soluzione per fleboclisi. L'Aciclovir e.v. è compatibile con i seguenti liquidi perfusionali:

— Sodio cloruro (0,9% p/v)

— Glucosio con sodio cloruro (rispettivamente 4,7% p/v e 0,18% p/v)

— Ringer lattato.

La soluzione così ottenuta va somministrata per fleboclisi in un intervallo di tempo di un'ora. La soluzione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso ed i residui non utilizzati debbono essere scartati. Dopo aver aggiunto l'Aciclovir alla soluzione da iniettare questa deve essere agitata per ottenere la soluzione completa. Nel caso compaia torbidità o presenza di cristalli nella soluzione prima o durante la somministrazione, la soluzione deve essere scartata. Le soluzioni non debbono essere congelate.

Sovradosaggio.

Dosi singole fino ad 80 mg/kg sono state somministrate accidentalmente senza che si manifestassero reazioni tossiche. L'eliminazione dell'Aciclovir può essere effettuata tramite emodialisi.

Avvertenze.

Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza al farmaco.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

L'Aciclovir fiale deve essere somministrato solo per infusione endovenosa.

L'infusione endovenosa deve avvenire in un periodo superiore almeno ad un'ora per evitare un danno ai tubuli renali.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono noti effetti negativi dell'Aciclovir sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge del 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: ACIPIMOX

PROPRIETÀ FARCACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA-FARMACODINAMICA

L'acipimox inibisce la liberazione degli acidi grassi liberi dal tessuto adiposo e riduce le concentrazioni ematiche delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL o pre-beta) e a bassa densità (LDL o beta) con conseguente riduzione dei livelli di trigliceridi e colesterolo totale. A queste azioni il farmaco unisce una influenza favorevole sul colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL o alfa) che aumentano in corso di trattamento. Il miglioramento del quadro lipidico ematico è di solito evidente entro il primo mese di terapia.

Farmacocinetica.

Nell'uomo è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale e i livelli plasmatici massimi vengono raggiunti entro due ore dalla somministrazione.

Il composto ha una emivita di circa due ore, non si lega alle proteine plasmatiche, non viene metabolizzato ed è eliminato per via urinaria.

Tossicologia.

I valori di DL_{50} sono elevati (<4000mg nel ratto) garantendo un ampio margine di sicurezza per il prodotto.

Dagli studi inerenti la riproduzione, mutagenesi e cancerogenesi, fin qui effettuati sugli animali, è risultato che l'acipimox non interferisce sulla capacità riproduttiva, sulla gestazione, sul parto e sulla lattazione, non provoca alcun effetto embrio-tossico o teratogeno, non è mutageno nè ha dato indicazioni di carcinogenicità nel ratto e nel topo.

Gli studi condotti in varie specie animali (ratto, topo, cane, scimmia) in trattamenti protratti fino a due anni con somministrazioni orali di dosi elevate fino a 2700 mg/Kg/die, hanno dimostrato un'ottima tollerabilità generale e gastrica dell'acipimox.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento delle dislipidemie caratterizzate, secondo la classificazione di Fredrickson, da elevati livelli ematici di trigliceridi (tipo IV), di colesterolo (Tipo IIa) e di trigliceridi e colesterolo (Tipi IIb, III e V).

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata alla sostanza, ulcera peptica.

Effetti indesiderati

La sperimentazione clinica, condotta su un'ampia casistica e con trattamenti prolungati fino a due anni, ha confermato l'ottima tollerabilità della sostanza, già rilevata a livello sperimentale. Accurati controlli clinici e di laboratorio non hanno evidenziato segni di tossicità a carico dei principali parenchimi, nè di interferenza con altre linee metaboliche (quelle dei glucidi e delle purine in particolare). L'acipimox può determinare, specie alle prime somministrazioni, fenomeni di vasodilatazione cutanea (arrossamento, senso di calore, prurito). Tali effetti tendono di norma a scomparire rapidamente durante i primi giorni di terapia. In corso di trattamento sono stati osservati occasionalmente moderati disturbi gastrici (pirosi, epigastralgie), cefalea ed astenia. Solo raramente tali effetti collaterali sono stati così intensi da richiedere l'interruzione del trattamento.

Speciali precauzioni d'uso.

In caso di insufficienza renale la posologia va ridotta in funzione della clearance della creatinina come indicato al capitolo «Posologia».

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Anche se la sperimentazione nell'animale non ha evidenziato danni fetali, si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono state osservate interazioni negative in pazienti trattati con ipoglicemizzanti od anticoagulanti orali.

Posologia e modalità di somministrazione.

La posologia giornaliera va adattata ai livelli di trigliceridemia e colesterolemia. La dose media è una capsula due-tre volte al giorno dopo i pasti. Si consiglia una capsula due volte al giorno nelle iperlipoproteinemie di tipo IV ed una capsula tre volte al giorno nelle iperlipoproteinemie di tipo II, III e V. Tale posologia può essere aumentata a giudizio del medico nei casi di particolare gravità. Dosi di 1200 mg al giorno sono state somministrate senza inconvenienti rilevanti per periodi prolungati. Nei soggetti con insufficienza renale è opportuno modificare lo schema posologico in base ai valori di «clearance» della creatinina secondo il seguente schema orientativo: per valori compresi fra 80 e 40 ml/min., 1 capsula al giorno; per valori compresi fra 40 e 20ml/min., 1 capsula a giorni alterni.

Sovradosaggio.

Non sono stati descritti in letteratura casi di sovradosaggio.

Avvertenze.

Il ricorso alle diete ipocolesterolemizzanti e ipolipidiche deve essere preferito e saggiato prima di ricorrere all'impiego dell'acipimox. Specie nei trattamenti prolungati è opportuno un controllo periodico della funzionalità epatica e renale, oltre che dell'assetto lipidico e lipoproteico. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Nono sono note interferenze sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge del 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: ADEMETIONINA O SAMe

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Farmacodinamica: La Solfo-adenosil-L-metionina (SAMe) principio attivo, è una molecola fisiologica di distribuzione pressochè ubiquitaria nei tessuti e nei liquidi dell'organismo, dove interviene in importanti processi biologici come donatore di metili in numerose reazioni di transmetilazione e come precursore dei composti solforati fisiologici (cisteina, taurina, glutatione, CoA, ecc.).

Il trasferimento del gruppo metilico (-CH_3) avviene su molecole biologiche (quali ormoni, neurotrasmettitori, acidi nucleici, proteine, fosfolipidi) e su alcuni farmaci.

Queste molecole risultano di volta in volta attivate, inattivate e, comunque, biotrasformate entrando così a far parte di cicli anabolici e catabolici.

Questi elementi ed il riscontro dei livelli di SAMe diminuiti in alcune condizioni come la senescenza, lo stress, le epatopatie, il trattamento con farmaci, pongono pertanto la Solfo-adenosil-L-metionina in una posizione cardine nell'economia metabolica generale dell'organismo e ne rendono opportuna la somministrazione esogena in numerose situazioni cliniche.

I livelli della Solfo-adenosil-L-metionina sono elevati nell'infanzia e nell'adolescenza e decrescono nell'adulto per ridursi ulteriormente in età presenile e senile.

La SAMemia risulta dimezzata indipendentemente dall'età, in soggetti, con artrosi degenerativa; in questi malati sono alterati i processi di solfatazione dei proteoglicani del tessuto connettivo che nel soggetto normale vengono regolati attraverso una fondamentale azione normalizzatrice svolta dalla Solfo-adenosil-L-metionina sul metabolismo dello zolfo. A seguito della somministrazione di SAMe è stato evidenziato un miglioramento dei parametri soggettivi ed oggettivi utilizzati nella valutazione della gravità clinica delle osteoartropatie degenerative. La Solfo-adenosil-L-metionina svolge nel contempo una attività antiflogistica ed analgesica intervenendo nel metabolismo dell'acido arachidonico e dei suoi derivati prostaglandinici, senza interferire con l'aggregazione piastrinica.

Quest'ultimo aspetto è confermato dall'assenza assoluta di azioni lesive sulla mucosa gastrica anche dopo somministrazione di SAMe in dosi massive per periodi molto prolungati.

Per questo motivo la SAMe è particolarmente indicato nei pazienti con affezioni gastro-duodenali (ulcera peptica, gastrite, ecc.), che non tollerano i tradizionali farmaci anti-infiammatori che possono essere causa di effetti collaterali anche gravi, nelle donne in stato di gravidanza e nelle persone anziane.

La SAMe esogena supera la barriera ematoencefalica, incrementa le concentrazioni di SAMe liquorale e aumenta nel cervello il turnover di serotonina e noradrenalina. Inoltre il trattamento cronico con SAMe consente di prevenire la riduzione della metilazione dei fosfolipidi, che si verifica durante la senescenza; di conseguenza viene conservata la fluidità delle membrane sinaptosomiali e l'efficienza dei recettori β-adrenergici. Questi dati hanno suggerito l'impiego della SAMe nelle sindromi depressive, caratterizzate da un ridotto turnover di serotonina e/o noradrenalina e da una inadeguata sensibilità β-recettoriale. Studi epidemiologici hanno accertato nel 56% dei pazienti con carenza di folati la presenza di depressione. Poichè il ciclo dei folati è finalizzato, oltre che alla sintesi degli acidi nucleici, anche alla sintesi di metionina e quindi di SAMe, è possibile che esista nel soggetto depresso una compromissione dei processi di transmetilazione.

I risultati clinici dimostrano che l'Ademetionina esplica una spiccata attività antidepressiva e che l'azione farmacologica è rapida, entro 2-6 giorni, e priva di effetti collaterali indesiderati.

Tossicità.

I valori di tossicità acuta sono riassunti nello schema sotto riportato:

DL 50 e.v.	Topo ♂ = 916 mg/kg	Ratto ♂ = 1050 mg/kg
	Topo ♀ = 782 mg/kg	Ratto ♀ = 1240 mg/kg
DL 50 i.m.	Topo = > 1500 mg/kg	Ratto = > 1500 mg/kg

Le prove di tossicità cronica non hanno messo in evidenza modificazioni significative a carico dei vari organi ed apparati. La sostanza inoltre ha dimostrato di non essere mutagena, di non influenzare la fertilità degli animali e, somministrata per tutta la durata della gravidanza, di non interferire nè con l'embriogenesi nè con il normale sviluppo del feto.

Farmacocinetica.

Nell'uomo, dopo la somministrazione endovenosa, il profilo farmacocinetico è di tipo bi-esponenziale ed è composto da una fase rapida di distribuzione nei tessuti e da una fase di depurazione caratterizzata da un'emivita di circa 80 minuti.

Per via intramuscolare l'assorbimento del farmaco è praticamente completo (93%); i valori plasmatici massimi di SAMe si raggiungono dopo circa 30 minuti dalla somministrazione ed il prodotto ha una emivita simile a quella osservata con la via endovenosa.

L'Ademetionina si lega solo scarsamente alle proteine plasmatiche (5%) e si distribuisce rapidamente nei tessuti e nelle cellule.

La maggior parte del farmaco si inserisce nelle vie metaboliche caratteristiche della SAMe (transmetilazione, transulfurazione, decarbossilazione, ecc.);la restante quota di farmaco viene escreta immodificata nelle urine.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Stati dismetabolici da insufficiente transmetilazione e transulfurazione.

Artrosi primaria, reumatismi fibrositici (periatrite scapolo-omerale, fibrosi, mialgie), lombosciatalgie e neuriti a varia eziologia.

Sindromi depressive.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la sostanza. Stati dissociativi nei quali è possibile avere un aumento dei sintomi psicotici.

Effetti indesiderati.

Somministrata per vari cicli di trattamento fino a due anni e più, non si è evidenziato alcun effetto collaterale indesiderato di un qualche rilievo.

Speciali precauzioni d'uso.

Per via endovenosa iniettare molto lentamente.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Quando richiesto da particolari condizioni cliniche (colestasi, vomito gravidico), può essere impiegata in caso di gravidanza senza conseguenze per la madre e per il feto.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono fino ad ora segnalate interazioni.

Posologia e modo di somministrazione.

Artrosi primaria, reumatismi fibrositici (periatrite scapolo-omerale, fibrosi, mialgie), lombosciatalgie e neuriti a varia eziologia: 100mg una-due volte al dì per 30-45 giorni ripetuti a cicli alternati.

Sindromi depressive: 200-400 mg una-due volte al dì per 20-30 giorni.

Sovradosaggio.

Non sono stati fino ad ora segnalati casi clinici di sovradosaggio.

Avvertenze.

Non sono stati segnalati casi di assuefazione o di farmaco-dipendenza.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

Eventuale appartenenza alla tabella secondo la legge del 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: AMIKACINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'amikacina è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo degli aminoglicosidi. Il meccanismo di azione, di tipo battericida, è analogo a quello degli altri aminoglicosidi e si esplica mediante inibizione della sintesi proteica del microorganismo per il verificarsi di un legame molto stabile fra antibiotico e punto di attacco ribosomiale. L'Amikacina possiede «in vitro» un largo spettro di azione che comprende numerosi microorganismi sia Gram-positivi che Gram-negativi: Staphylococcus aureus (compresi i ceppi produttori di penicillinasi e quelli meticillino resistenti), E.coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indolo positivo e negativo, Providentia stuarti, Salmonella s.p.p., Shigella s.p.p., Acinetobacter.

L'Amikacina non viene degradata dalla maggior parte degli enzimi che inattivano gli altri aminoglicosidi, per cui i microorganismi resistenti alla gentamicina, alla tobramicina e alla kanamicina risultano invece sensibili all'amikacina; la DL_{50} nel topo è risultata per via i.m. 704 mg/Kg.

Nelle prove di tossicità sub-acuta sul cane il farmaco è risultato ben tollerato e non ha provocato la morte di alcun animale (50 mg/Kg per i.m.). Anche le prove di tossicità cronica nel ratto non hanno evidenziato sintomatologie tossiche (150 mg/Kg i.m.).

Studi di cinetica hanno messo in evidenza che il picco sierico massimo (22,8 mcg/ml) dopo somministrazioni di 7,5 mg/kg i.m. si ottiene in 30-60' ed il tempo di emivita plasmatica del farmaco, in soggetti con normale funzionalità renale, è di 2-3 ore. Livelli ematici terapeuticamente utili sono mantenuti per 10-12 ore dalla somministrazione. Dopo somministrazione e.v. lenta (7,5mg/Kg in 1-2h), l'amikacina presenta livelli ematici alla fine dell'infusione di 37,5 mcg/ml con una emivita di circa due ore. Il farmaco non è metabolizzato dall'organismo e la sua eliminazione avviene attraverso i reni (più del 90% della dose somministrata viene eliminata nelle urine delle 24ª ore).

Il legame con le proteine sieriche è inferiore al 10%. L'Amikacina diffonde rapidamente nei tessuti e fluidi dell'organismo quali cavità peritoneale, liquido pleurico, secrezioni bronchiali, raggiungendo livelli terapeuticamente utili oscillanti fra il 10-20% dei livelli sierici. L'Amikacina diffonde, in ragione del 10-20% dei livelli sierici, attraverso le meningi intatte, raggiungendo livelli pari anche al 50% in caso di meningi infiammate. L'Amikacina attraversa la barriera placentare e si ritrova nel sangue fetale e nel liquido amniotico raggiungendo concentrazioni significative.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento a breve termine di infezioni gravi sostenute da germi Gram-negativi sensibili all'antibiotico.

In particolare l'Amikacina risulta indicata nelle seguenti forme:

batteriemie e setticemie (inclusa la sepsi neonatale);

infezioni complicate e ricorrenti delle vie genito-urinarie;

infezioni dell'apparato respiratorio, dell'apparato osteo-articolare, del sistema nervoso centrale (compresa la meningite) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo;

infezioni endo-addominali (compresa la peritonite);

ustioni ed infezioni post-operatorie.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale già accertata verso l'Amikacina e gli altri aminoglicosidi.

Effetti indesiderati.

I principali effetti collaterali che possono comparire in corso di terapia con amikacina, generalmente associati alla somministrazione di dosi superiori o a periodi di trattamento più lunghi di quelli raccomandati, sono: tossicità a livello dell'VIII paio di nervi cranici (soprattutto ototossicità) con ronzii auricolari, vertigini, sordità parziale e nefrotossicità con albuminuria, presenza di globuli rossi e bianchi e di cilindri nel sedimento, iperazotemia ed oliguria. Oltre agli effetti collaterali sopra descritti sono stati riscontrati sporadici casi di rash cutaneo, febbre iatrogena, cefalea, parestesie, tremori, nausea e vomito, eosinofilia, anemia, ipotensione.

Speciali precauzioni per l'uso.

L'Amikacina è potenzialmente nefrotossica, ototossica e neurotossica. Per evitare effetti additivi, non associare con altri agenti ototossici o nefrotossici.

Ototossicità: Nei pazienti con insufficienza renale, qualora sia previsto un trattamento superiore ai 5 giorni, è necessario praticare un audiogramma prima di iniziare la terapia e nel corso del trattamento.

Qualora si osservassero tinnito auricolare e diminuzione dell'udito o diminuzione della percezione ad alta frequenza, interrompere la somministrazione.

Nefrotossicità: Poichè la funzionalità renale durante la terapia può evidenziare alterazioni è consigliabile controllare i livelli di creatinina nel sangue. Per ridurre l'irritazione dei tubuli renali il paziente deve essere ben idratato, essendo l'amikacina presente in alta concentrazione nelle urine, e l'idratazione deve essere aumentata, qualora si dovessero riscontrare segni di insufficienza renale. In questo caso andrà considerata anche l'opportunità di modificare lo schema posologico. Qualora si verificasse l'aumento dell'azotemia o riduzione progressiva della diuresi, il trattamento deve essere sospeso.

Neurotossicità: Poichè l'amikacina ad alte dosi ha evidenziato negli animali da esperimento un'attività paralizzante muscolare, si deve tener presente la possibilità di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria quando è somministrato contemporaneamente ad anestetici o a bloccanti neuromuscolari, se si verifica il blocco neuromuscolare, i sali di calcio sono in grado di neutralizzare il fenomeno. È possibile allergia crociata con altri aminoglicosidi. Come con gli altri antibiotici la terapia con amikacina può indurre la comparsa di super-infezione da germi resistenti, in tale evenienza occorre interrompere il trattamento ed adottare un'opportuna terapia.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Non si consce se l'amikacina venga escreta nel latte materno. Si dovrebbe comunque, come regola generale, in tali casi, evitare l'uso del prodotto o non permettere l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Il preparato non deve essere somministrato in associazione con diuretici a rapida azione quali: acido etacrinico, furosemide e mannitolo, per la possibilità di una rapida perdita dell'udito. Nei casi in cui l'amikacina è indicata in associazione con altri antibiotici (infezioni miste, superinfezioni), si deve evitare di miscelare tali agenti sia nelle siringhe, sia nei flaconi per infusione.

Le associazioni con altri aminoglicosidi, cefaloridina, colistina, paramomicina, aumentano il rischio di danno renale e otovestibolare.

Posologia e modo di somministrazione.

Somministrazione intramuscolare ed endovenosa.

Alla posologia raccomandata le infezioni meno gravi sostenute da germi sensibili all'amikacina dovrebbero rispondere entro 24-48 ore. La durata del trattamento è in genere di 3-7 giorni per la somministrazione endovenosa e di 7-10 giorni per la somministrazione intramuscolare.

Se il quadro clinico non si modifica entro 3-5 giorni, prendere in considerazione una terapia alternativa in base ai risultati delle indagini microbiologiche.

Adulti e bambini: 15 mg/Kg/die, suddivisi in 2-3 somministrazioni (una ogni 8-12 ore).

Neonati e prematuri: dose iniziale d'attacco: 10mg/Kg; proseguire con 7,5 mg/Kg ogni 12 ore.

Infezioni ad alto rischio e/o sostenute da Pseudomonas: la dose iniziale nell'adulto può essere aumentata a 500 mg ogni 8 ore, ma non si deve mai superare la dose di 1,5 g/die nè potrarre la terapia per più di 10 giorni. La dose totale massima è di 15 g.

Infezioni del tratto urinario non complicate (escluse le infezioni da Pseudomonas): 7,5 mg/Kg/die suddivise in due somministrazioni (una ogni 12 ore).

Alterata funzionalità renale: Nei pazienti affetti da disfunzione renale, la dose giornaliera dovrebbe essere ridotta e/o aumentati gli intervalli tra una somministrazione e l'altra onde evitare un accumulo del farmaco. Un metodo consigliato per stabilire le dosi da somminstrare ai pazienti con una diminuita funzionalità renale, sospetta o accertata, è quello di moltiplicare per 9 le concentrazioni sieriche di creatinina: il risultato ottenuto rappresenta l'intervallo espresso in ore, tra una dose e l'altra.

Posologia normale (7,5 mg/Kg) a intervalli prolungati:

Creatinina serica (mg/100 ml)		Intervallo (ore)
1,5		13 e mezzo
2,0		18
2,5		22 e mezzo
3,0		27
3,5		31 e mezzo
4,0	× 9 =	36
4,5		40 e mezzo
5,0		45
5,5		49 e mezzo
6,0		54

Posologia ridotta a intervalli fissi:
dose iniziale: 7,5 mg/Kg

$$\text{dose di mantenimento (ogni 12 ore): } \frac{\text{CC del paziente (ml/min)}}{\text{CC normale (ml/min)}} \times 7{,}5$$

La somministrazione i.m. è preferenziale ma in caso di necessità può essere utilizzata, con identico schema posologico, la somministrazione endovenosa (perfusione venosa).

Somministrazione per infusione endovenosa.

Nell'adulto l'introduzione del preparato per infusione venosa lenta deve essere effettuata utilizzando una quantità di liquido (100 - 200 ml per la fiala da mg 500 e 200 per la fiale da 1g), tale da consentire ciascuna somministrazione in un tempo variabile da 30 a 60 minuti.

È pertanto necessario diluire il flaconcino in opportuni solventi, quali la soluzione fisiologica, soluzione glucosata 5% e soluzione di Ringer lattato.

Nei bambini la quantità di liquido da usare sarà in stretta relazione con la quantità di antibiotico che il bambino deve assumere. Il liquido di infusione deve essere somministrato in un periodo di 30-60 minuti; nei bambini più piccoli l'infusione dovrebbe durare da 1 a 2 ore.

I diluenti compatibili per l'infusione sono i seguenti: soluzione fisiologica normale, destrosio 5%, ringer-lattato.

L'amikacina non deve essere unita ad altre sostanze da infondere ma somministrata da sola, secondo lo schema posologico stabilito.

Le soluzioni, contenenti 2,5 mg/ml di principio attivo, possono essere utilizzate entro le 24 ore se conservate in frigorifero o comunque non al di sopra di 25°.

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio o di reazioni avverse di particolare gravità, per accelerare l'eliminazione di amikacina ricorrere ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Avvertenze.

I pazienti trattati con aminoglicosidi devono essere tenuti sotto osservazione a causa della potenziale ototossicità e nefrotossicità associata con il loro uso. L'ototossicità sia vestibolare che cocleare può manifestarsi in pazienti trattati con alte dosi o per periodi più lunghi di quelli raccomandati, il rischio di ototossicità indotto da amikacina è più grande in pazienti con danni renali.

La sordità ad alte frequenze, normalmente si manifesta per prima e può essere dimostrata solo da test audiometrici; possono manifestarsi vertigini, a causa di insulto vestibolare. L'ototossicità potenziale nei bambini non è nota.

In attesa di dati più sicuri l'amikacina deve essere usata nei bambini solo nei casi in cui non sia indicato altro aminoglicoside, e sotto stretto controllo del medico. Gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici. La funzionalità renale e dello ottavo nervo devono essere monitorate nei pazienti con nota o sospetta disfunzione renale, ed anche in coloro nei quali si manifestino durante la terapia segni di insufficienza renale (riduzione della clearance della creatinina, presenza di cellule o di cilindri nelle urine, oliguria, proteinuria, diminuzione del peso specifico delle urine, aumento di ritenzione di azoto). L'evidenza di disturbi renali, vestibolari e cocleari richiedono la sospensione del trattamento. Le concentrazioni seriche dell'antibiotico, quando possibile, devono essere monitorate, e si deve evitare che si prolunghino nel tempo concentrazioni al di sopra di 35 mcg/ml.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: APROTININA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI TOSSICOLOGIA

L'Aprotinina è un inibitore della proteinasi. L'inattivazione enzimatica si realizza in virtù di un legame che l'inibitore contrae con gli enzimi proteolitici. Si è dimostrata in grado di inibire: callicreina, tripsina, chimotripsina, plasmina, nonchè numerose proteinasi tessutali e leucocitarie.

La DL_{50} a seguito di un'unica somministrazione endovenosa è:

—2,5 milioni U. inat. Callicreina/Kg nel topo e nel ratto;

—500.000 milioni U. inat. Callicreina/Kg nel coniglio.

Il cane è sopravvissuto all'iniezione endovenosa di dosi fino a 1 milione di U. inat. Callicreina/Kg.

Somministrata a ratti per 13 settimane a dosi da 10 mila a 300.000 U.I.C./Kg i.p., si sono rilevate modificazione istologiche a carico del rene solo negli animali trattati con le posologie più alte. Somministrata a cani per 13 settimane a dosi da 5.000 a 500.000 U.I.C./Kg i.v. o i.p., solo al di sopra di 160.000 si è manifestata nefropatia reversibile di intensità correlata alla dose ed alle modificazioni istologiche.

Iniettata endovena per 5 giorni in dosi/die fino a 80 mila U.I.C./Kg a ratte gravide nel primo periodo di gravidanza, non sono risultate pregiudicate le condizioni di salute delle gestanti nè lo sviluppo dei feti.

L'Aprotinina non viene assorbita a livello gastroenterico. Somministrata per via intramuscolare, sottocutanea e intraperitoneale viene assorbita completamente e rapidamente. Per via endovenosa diffonde rapidamente negli spazi extravasali. L'effetto inibente massimale viene raggiunto dopo 5-20 minuti e si instaura tanto più rapidamente quanto più elevata è la dose iniettata di sostanza. La concentrazione nel plasma si riduce della metà entro 10-20 minuti. Dai liquidi extravasali ridiffonde nel plasma e pertanto l'emivita della sostanza risulta essere 150 minuti circa. L'eliminazione avviene attraverso i reni. In grado di superare la barriera placentare, difficilmente oltrepassa quella emato-encefalica.

Parzialmente metabolizzata a livello epatico, viene accumulata in notevole quantità nelle cellule epiteliali del tubulo prossimale e successivamente eliminata nel volgere di alcuni giorni per metabolizzazione ed escrezione.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

a) terapia e profilassi degli stati di shock;
shock traumatico ed embolia gassosa;
pancreatite acuta e shock pancreatogeno;
peritonite da perforazione e profilassi dello shock settico;
shock emorragico ed emorragie da iperfibrinolisi.

b) profilassi delle complicazioni post-operatorie e post-traumatiche;
necrosi pancreatica post-operatoria;
embolie polmonari;
turbe della cicatrizzazione ed emorragie;
edemi post-operatori alle estremità;
aderenze.

Controindicazioni.

Ipersensibilità già nota verso la sostanza. Stati di ipercoagulabilità. Primi tre mesi di gravidanza.

Effetti secondari.

A seguito di frequenti iniezioni endovenose, è possibile osservare la comparsa di reazioni tromboflebitiche locali. In rapporto all'esteso impiego clinico ormai in atto da molti anni, reazioni di ipersensibilità sono state riscontrate solo in casi estremamente rari.

Tali reazioni consistono in polso rapido e filiforme, pallore o cianosi, dispnea, iperidrosi, palpitazioni cardiache e nausea, rari casi di shock.

Questi sintomi possono manifestarsi alla prima somministrazione di Aprotinina prevalentemente in pazienti con diatesi allergica od insorgere in occasione della ripetizione di un ciclo di cura. Se necessario somministrare Nor-adrenalina e.v., corticosteroidi ad alte dosi e.v. ed antistaminici. Questi ultimi anche preventivamente ove si sospetti una possibile ipersensibilità.

Consigliabile saggiare la sensibilità con una diluizione di 1/1000 prima del trattamento.

Speciali precauzioni per l'uso.

L'Aprotinina va iniettata lentamente endovená (circa 50.000 Unità/min) con paziente in decubito supino. La somministrazione sia per via endovenosa sia per infusione deve esere immediatamente sospesa qualora compaiano segni di intolleranza. L'impiego dell'Aprotinina nei diversi quadri delle emorragie da iperfibrinolisi richiede l'effettuazione di approfondite indagini diagnostiche di laboratorio.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Controindicata nei primi tre mesi, poichè è in grado di superare la barriera placentare. Il suo impiego in gravidanza può essere preso in considerazione solo per indicazioni che implichino pericolo per la vita della gestante.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'Aprotinina non deve essere somministrata in soluzione con antibiotici che possono reagire con le proteine (penicilline, tetracicline, cefalosporine, etc.). Per quanto concerne eparina, streptochinasi e urochinasi, a causa della particolare natura di queste sostanze, non è possibile fare alcuna previsione in merito alla loro compatibilità con l'Aprotinina.

Posologia e modo di somministrazione.

a) Terapia e profilassi degli stati di shock: iniziare il trattamento con 500.000 U.I.C. di Aprotinina lentamente endovena o, eventualmente, mediante infusione di breve durata. Successivamente si somministra, in funzione della gravità del quadro clinico e dei reperti di laboratorio, ogni 4-6 ore alla dose di 200.000 U.I.C., lentamente endovena. Nel caso di emorragie ostetriche e ginecologiche di particolare gravità, inizialmente vanno somministrate 1.000.000 U.I.C. di Aprotinina, seguite da 200.000 U.I.C. ogni ora fino al completo arresto dell'emorragia.

b) Profilassi delle complicazioni post-operatorie e post-traumatiche: Immediatamente prima dell'inizio dell'intervento o contemporaneamente all'induzione della narcosi: 200.000 U.I.C. lentamente endovena; durante l'ulteriore decorso della giornata ogni 6 ore 100.000 U.I.C. lentamente endovena fino al secondo giorno successivo all'intervento chiurgico.

c) Profilassi delle aderenze: Prima di chiudere la parete addominale, instillare nella cavità addominale 300.000-400.000 U.I.C. (adulti) e 50.000 U.I.C. (neonati e lattanti fino a tre mesi).

Le dosi indicate valgono per gli adulti di peso corporeo di 70 Kg. circa.

Ai bambini vanno somministrate dosi ridotte in rapporto al loro peso corporeo, in genere 10.000 U.I.C./Kg pro die. All'inizio del trattamento l'Aprotinina deve venir impiegata in dosi elevate da somministrare lentamente endovena o, eventualmente, mediante infusione di breve durata (circa 50 mila unità/min.) con paziente in decubito supino.

Al fine di ottenere un effetto terapeutico ottimale, l'Aprotinina va somministrata per un periodo di tempo sufficientemente protratto e a dosi di mantenimento adeguate sotto forma di somministrazioni singole, ripartite nelle 24 ore, per iniezione endovenosa o tramite il tubo di deflusso di un flacone per fleboclisi già inserito.

Nel caso non si possa ricorrere alla via endovenosa l'Aprotinina può venir somministrata anche per via sottocutanea. La somministrazione sia per via endovenosa sia per infusione deve essere immediatamente sospesa qualora compaiono segni di intolleranza.

Sovradosaggio.

In caso di segni di intolleranza è opportuno ricorrere alle usali misure terapeutiche (ad es. somministrazione endovenosa di noradrenalina e di prednisone o di prednisolone 30 mg/Kg, nonché antistaminici): qualora il paziente presenti la tendenza a reazioni di ipersensibilità è opportuno somministrare antistaminici prima dell'Aprotinina.

Avvertenze.

Ai fini dello sfruttamento ottimale della sostanza la terapia con l'Aprotinina deve attenersi ai seguenti criteri di massima:
somministrazione più precoce possibile;
posologia adeguata;
trattamento di sufficiente durata.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: AURANOFIN

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'efficacia dell'Auranofin come sostanza che modifica il decorso dell'artrite reumatoide è legata più ad un'azione sul sistema immunitario che sul processo flogistico in senso stretto; esso infatti aumenta l'immunità mediata da cellule tramite una stimolazione selettiva dei linfociti T (suppressor e effector). In vitro l'Auranofin inibisce la liberazione di enzimi lisosomiali (β-glucoronidasi e lisozima) dai leucociti di ratto senza avere effetto citotossico, in quanto mantiene inalterata la reattività dei gruppi sulfidrilici a differenza dell'oro parenterale.

Farmacocinetica: i dati sull'animale dimostrano che l'Auranofin viene assorbito nell'intero tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione nell'uomo di una singola dose di 6 mg di sostanza marcata, per via orale il picco plasmatico di oro radioattivo, pari a 23 mcg% viene raggiunto dopo 102 minuti. Quasi il 50% dell'oro si lega alle cellule ematiche. L'Auranofin viene principalmente escreto tramite le feci (84-92%), mentre l'escrezione urinaria è del 9-17%.

In uno studio è stato ritrovato il 95% della dose somministrata, dopo 10 giorni, il 76% nelle feci (72% in 4 giorni), il 4% nelle urine; il 15% è stato assorbito. Il materiale assorbito è stato poi eliminato lentamente, in questo modo dopo 100 giorni dall'assuzione, rimane nel corpo meno del 5% della dose e dopo 6 mesi soltanto l'1%. Questi dati sono in contrasto con quelli dei sali d'oro somministrati per via parenterale.

Durante il trattamento a lungo termine con Auranofin, le concentrazioni sieriche di oro raggiungono un livello costante, dopo circa 12 settimane e rimangono stabili, mantenendo costante la dose. Con l'Auranofin alla dose di 6 mg/die sono stati osservati livelli medi sierici di oro pari a 0,63 mcg/ml (0,30-1,20).

Le concentrazioni seriche sono proporzionali alla dose, ma non vi è correlazione fra i livelli ematici di oro ed il grado di efficacia o sicurezza terapeutica.

Il rilascio di enzimi lisosomiali viene inibito in misura dose-dipendente anche nei linfociti umani esposti al complesso immunitario IgG-Fattore Reumatoide, responsabile appunto di tale liberazione.

Tossicità acuta: gli studi di tossicità acuta condotti sul topo e sul ratto hanno permesso di valutare la DL_{50} che, dopo somministrazione orale, è intorno ai 300 mg pari a circa 90 mg di oro.

Dopo somministrazioni per via parenterale la DL_{50} si è dimostrata invece circa 10 volte inferiore.

Tossicità subacuta: diminuzione di peso corporeo, intolleranza gastro-intestinale, aumento della salivazione e diminuzione dell'emoglobina sono stati osservati in cani trattati con dosi comprese tra gli 1,8 fino a 18 mg/Kg/die somministrati per via orale, con andamento dose-dipendente.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni.

L'Auranofin è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto.

Come sostanza in grado di modificare il decorso della malattia, l'Auranofin può prevenire o ridurre il conseguente danno alle articolazioni.

Il massimo beneficio è ottenuto quando la terapia viene iniziata prima che si manifestino le alterazioni distruttive nelle strutture articolari, poichè non è in grado di riparare il danno già causato dall'artrite reumatoide, pur tuttavia è in grado di arrecare un significativo beneficio a pazienti con danni alle articolazioni, prevenendo l'ulteriore progredire della malattia.

L'Auranofin non è indicato nelle artropatie «non reumatoidi» come ad esempio l'osteoartrosi.

Controindicazioni.

L'Auranofin non deve essere prescritto a pazienti con insufficienza renale progressiva o con gravi malattie epatiche in fase attiva o a pazienti con anamnesi di episodi tossici a carico del midollo osseo.

Se ne sconsiglia l'impiego in età pediatrica, durante la gravidanza e l'allattamento. L'Auranofin è controindicato nei casi di ipersensibilità individuale accertata verso i sali d'oro ed altri metalli pesanti, le cui manifestazioni in genere sono rappresentate da: enterocolite, fibrosi polmonare, dermatite esfoliativa.

Effetti indesiderati.

Le reazioni avverse registrate durante gli studi clinici con l'Auranofin sono risultate prevalentemente a carico del tratto gastrointestinale, della cute e delle mucose. Inconsistenza delle feci o diarrea, di natura modesta e transitoria, è stata riportata in modo relativamente frequente. Se ciò si verificasse in modo più severo e prolungato, può risultare utile un trattamento sintomatico.

Tali episodi possono comparire associati a dolore addominale, nausea o ad altri sintomi gastrointestinali. Raramente, tuttavia, si rende necessaria l'interruzione del trattamento.

Durante la terapia con Auranofin possono verificarsi esantemi cutanei. Normalmente essi sono di modesta gravità e solo raramente è necessaria l'interruzione della terapia.

Sono anche stati riportati prurito, stomatite, congiuntivite, alopecia reversibile.

Una modesta anemia si è manifestata in qualche paziente nelle prime fasi della terapia. In nessun caso si è reso necessario interrompere il trattamento.

Diminuzioni occasionali del numero dei leucociti e delle piastrine sono state riscontrate durante il trattamento con Auranofin, ma si sono sempre verificati come fenomeni isolati.

Raramente si è osservata proteinuria transitoria durante la terapia - nel caso che la proteinuria aumenti significativamente, si raccomanda un controllo periodico; se il valore supera 1 g/die il trattamento dovrebbe essere sospeso.

Durante il trattamento con Auranofin sono state osservate modeste e transitorie anomalie nei tests di funzionalità epatica (transaminasi e fosfatasi alcalina) e renale (azotemia, creatinina, acido urico).

Speciali precauzioni d'uso.

Le reazioni avverse riscontrate con l'Auranofin sono meno numerose e meno gravi di quelle provocate dai sali d'oro iniettabili.

L'Auranofin deve essere usato con precauzione nei pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, a causa della possibile insorgenza di diarrea e quindi ulteriore irritazione dell'intestino, nei pazienti con anamnesi di atopia, poichè può provocare rashes cutanei durante il trattamento, nei pazienti con precedenti di fenomeni tossici gravi causati da sali d'oro iniettabili o da altri metalli pesanti.

Come tutti i metalli pesanti, incluso l'oro, nel ratto è stata osservata cariomegalia dell'epitelio tubulare renale.

Questa nefropatia dovuta ai metalli pesanti è specifica per i roditori, ma non ha riscontro nell'uomo.

Uso in caso di gravidanza e d'allattamento.

L'Auranofin ha manifestato effetti teratogeni in alcune specie animali e pertanto non deve essere normalmente usato in gravidanza se non vi sia un potenziale beneficio per la madre tale da giustificare i potenziali rischi per il feto.

Non è noto se l'Auranofin sia escreto nel latte materno. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante la somministrazione.

Uso pediatrico.

L'Auronofin non è stato ancora studiato a fondo nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile e per tale motivo non se ne può raccomandare l'impiego in età pediatrica.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'Auranofin non è stato somministrato contemporaneamente ad altri farmaci che modificano l'evoluzione dell'artrite reumatoide (penicillamina, levamisolo e antimalarici) o in concomitanza ad alte dosi di corticosteroidi. Pertanto non può essere raccomandato l'uso concomitante.

Posologia e modo di somministrazione.

Il dosaggio per gli adulti è di 6 mg/die per via orale in un'unica somministrazione, al mattino o alla sera, durante il pasto. È possibile anche la somministrazione ripartita in 3 mg alla prima colazione e 3 mg a cena.

L'Auranofin può essere prescritto con farmaci anti-infiamatori/analgesici come parte di un programma terapeutico globale. È stato usato anche con successo con corticosteroidi a bassi dosaggi.

La terapia concomitante risulta efficace in particolar modo durante le prime settimane di trattamento con Auranofin prima che sia comparso del tutto il suo effetto terapeutico.

Nei pazienti che non hanno risposto soddisfacentemente alla terapia con 6 mg/die di Auranofin per 4-6 mesi, il dosaggio può essere aumentato a non più di 9 mg al dì, ripartiti in tre somministrazioni durante i pasti.

Studi clinici hanno dimostrato che pazienti trattati con oro parenterale possono iniziare il trattamento con Auranofin senza un periodo di «washout».

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio accidentale si consiglio un'immediata induzione del vomito e lavanda gastrica.

Avvertenze.

Si raccomanda, prima di iniziare la terapia con l'Aunarofin, di effettuare l'analisi completa del sangue con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio delle proteine urinarie, determinazione delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

È opportuno ripetere durante il trattamento, ad intervalli regolari, almeno l'esame del quadro ematologico ed il dosaggio delle proteine urinarie: mensilmente durante il primo anno di trattamento e ogni due tre mesi successivamente.

Non può essere esclusa durante il trattamento la possibilità che si depositino microscopiche particelle d'oro negli occhi, che potrebbero determinare cheratite o ulcera corneale. Pertanto durante il primo anno di trattamento si consigliano esami oculistici circa ogni 4 mesi.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685./75..

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: AZTREONAM

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Tossicità acuta: nel topo i.v. DL_{50} = 330mg/Kg. Nel topo p.o. non letale fino a 5.600 mg/Kg. Nel ratto i.p. DL_{50} = 6.600 mg/Kg.

Tossicità subacuta: nei ratti trattati 2 settimane con una dose giornaliera di 2.400 mg/Kg: nessun effetto significativo di tossicità.

Teratogenecità: nei ratti e nei conigli nessun segno di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità.

Mutagenesi e riproduzione: Aztreonam non produce alterazioni mutagene in modelli standard di laboratorio e nessun effetto dannoso sulla riproduzione di due generazioni di ratti trattati a dosi di 150 e 600 mg/Kg/die.

Tossicità cronica (sei mesi): nel cane, nel ratto e nel topo non sono state rilevate alerazioni tossiche specifiche.

Ototossicità: nei ratti neonati trattati per 10 giorni nessun segno di ototossicità.

Farmacocinetica: cinetica dell'assorbimento: dosi somministrate i.v.: 500, 1000, 2000 mg. Picchi medi sierici a 5' dall'iniezione: 58,2 - 125 - 242 mcg/ml. Dosi somministrate i.m.: 250, 500, 1000. Picchi medi sierici ad un'ora dalla iniezione: 11,6 - 22,0 - 46,5 mcg/ml. Emivita plasmatica: 1,7 h. Legame proteico plasmatico: 56. Volume di distribuzione: 0,18 l/Kg.

Diffusione extravascolare dell'Aztreonam dopo una dose parenterale singola

TESSUTO E LIQUIDO BIOLOGICO	Dose	Via di amministrazione	Concentrazioni medie (mcg/ml o mcg/g)	Ore dalla somministrazione
Fluidi				
Liquido simoviale	2	IV	102	1
Bile	1	IV	43	2
Liquido pericardico	2	IV	28	1
Liquido cerebrospinale (meningi infiammate)	2	IV	4	4
Secrezione bronchiale	2	IV	5	3
Liquido interstiziale	1	IV	23	2
Liquido peritoneale (dopo somministrazioni multiple)	2	IV	12-90	1-6
Tessuti				
Rene	2	IV	48	3
Prostata	1	IM	10	2
Polmone	2	IV	25	2
Pelle	2	IV	28	1
Femore	2	IV	41	1
Ovaia	2	IV	12	2
Muscoli scheltrici	2	IV	13	1

Cinetica di passaggio nel latte: dopo somministrazione di 1 g i.v. alla 4ª ora: concentrazione = 0,2 mcg/ml; alla 6ª ora dopo 1 g i.m. = 0,3 mcg/ml.

Cinetica di passaggio nella placenta: dopo somministrazione di 1 g i.v. alla 6ª ora = 2 mcg.ml.

Cinetica dell'escrezione: dosi somministrate: i.v. 500, 1000 e 2000 mg. Valori medi urinari nelle prime due ore: 1200, 3500 e 6600 mcg/ml. Dosi somministrate: i.m. 500, 1000 mg. Valori medi urinari nelle prime due ore: 500 mcg/ml 1200 mcg/ml. L'escrezione urinaria, pari al 70% circa di una dose parenterale singola, è in genere completa a distanza di 12 ore dall'iniezione. Circa il 12% di una dose endovenosa singola marcata è stata ritrovata nelle feci. L'Aztreonam in soggetti sani non ha determinato alterazioni della funzionalità renale, controllata usando prove standard (creatinina sierica, clearance della creatinina, azotemia, analisi delle urine, totale delle proteine escrete) e prove speciali (escrezioni delle n-acetil ß glucosaminidasi, alanina, aminopeptidasi e $ß_2$ microglobulina). In pazienti con alterata funzionalità renale l'emivita sierica dell'aztreonam aumenta in maniera significativa per cui sono consigliabili aggiustamenti posologici (v. «Posologia e Somministrazione»). L'Aztreonam si elimina dal siero sia mediante emodialisi che per dialisi peritoneale. L'Aztreonam somministrato endovena raggiunge rapidamente concentrazioni terapeutiche nei liquidi dialitici peritoneali viceversa somministrato intraperitoneo con i liquidi dialitici da rapidamente luogo a concentrazioni sieriche terapeutiche. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, l'emivita sierica dell'Aztronam è lievemente prolungata. Attività farmacologica: meccanismo d'azione: l'azione battericida dell'Aztronam deriva dall'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica a causa dell'inattivazione selèttiva dei recettori PBP3 senza inibire le altre PBP, PBP1a, 1b e PBP2, promuovendo come effetto secondario una depressione delle idrolisi parietali e quindi un effetto battericida per shock osmotico. Per concentrazioni che superano la MIC, risultano interessati anche i recettori PBP, 1a, 1b e 2.

Microbiologia: Aztreonam è attivo su ampio spettro di germi patogeni aerobi Gram-negativi. Grazie alla sua struttura molecolare l'Aztreonam possiede un alto grado di stabilità in presenza della beta-lattamasi prodotte dalla maggiore parte dei Gram-negativi e Gram-positivi e mantiene la sua attività microbiologica in una vasta gamma di pH. L'Aztreonam non induce attività betalattamasica ed è in genere attivo verso i batteri resistenti ed altri antibiotici betalattamasici a causa dell'inattivazione operata dalle betalattamasi. Molti ceppi di questi germi resistenti a più antibiotici sono sensibili all'Aztreonam.

A causa della mancanza di attività dell'Aztreonam sui microorganismi anaerobi (Gram-positivi e Gram-negativi), la normale microflora essenziale intestinale non viene alterata. Pertanto, i normali meccanismi di resistenza alla colonizzazione intestinale rimangono inalterati.

Prove di sensibilità: metodo di diffusione effettuato con dischi di 30 mcg di Aztreonam, giudicato con il seguente criterio:

	Interpretazione
22	Sensibile (S)
16.21	Intermedio (I)
15	Resistente (R)

Metodo di diluzione: in brodo o in agar per determinare le MIC:

MIC (mcg/ml)	
8	Sensibile (S)
16	Intermedio (I)
32	Resistente (R)

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

L'Aztreonam per iniezioni è di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi «difficili». In particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Aztreonam è controindicato in pazienti di cui sia nota l'allergia al farmaco.

Effetti indesiderati.

In studi clinici con somministrazioni multiple, gli effetti collaterali osservati dovuti alla terapia con Aztreonam o di incerta dipendenza da detta terapia sono i seguenti:

Reazioni dermatologiche, quali rash, prurito e sudorazione.

Reazioni ematologiche, raramente osservate. È stato riferito aumento del tempo di protrombina e di quello di tromboplastina parziale. È stata osservata trombocitopenia.

Reazioni gastrointestinali quali diarrea, nausea e/o vomito e alterazioni del gusto. Con rara frequenza è stato osservato un raddoppiamento dei valori normali o preterapia della fosfatasi alcalina, delle SGOT e SGPT.

Altre reazioni collaterali, raramente riportate, sono: flebite o tromboflebite dopo somministrazione endovenosa, sensazione spiacevole nel punto di iniezione, cefalea, confusione, dolori muscolari-ossei.

Speciali precauzioni d'uso.

Prima di iniziare la terapia con Aztreonam occorre accertare un'eventuale anamnesi di reazioni di ipersensibilità all'Aztreonam, alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri farmaci. Osservazione preliminari indicano che pazienti con documentata allergia alla penicillina non sembrano reagire all'Aztreonam, tuttavia fino a che non sarà acquistata maggiore esperienza, i pazienti con reazioni di tipo 1 od anafilattiche alle penicelline dovranno essere trattati con Aztreonam solo se il beneficio potenziale supera i rischi potenziali di una grave reazione allergica. Gli antibiotici devono essere somministrati con cautela ad ogni paziente che abbia presentato forma di allergia, specie se a farmaci.

In presenza di reazione allergica all'Aztreonam, il trattamento deve essere sospeso. Reazioni di ipersensibilità gravi possono anche richiedere la somministrazione di adrenalina ed altre misure di pronto soccorso.

Poichè l'esperienza della somministrazione di Aztreonam a pazienti con preesistente insufficienza epatica è limitata, la terapia in tali pazienti deve essere monitorizzata.

Impiego in gravidanza e durante l'allattamento.

Impiego di gravidanza: Non sono stati effettuati studi in donne in stato di gravidanza.

Allattamento: studi in donne che allattavano hanno dimostrato che l'Aztreonam è escreto con il latte materno in quantità che sono inferiori all'1% dei rispettivi livelli sierici materni.

Nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

I risultati farmacologici dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di Aztreonam assieme a gentamicina, metronidazolo, clindamicina, naficillina o cefradina non hanno evidenziato alcuna interazione farmaco-cinetica significativa: le associazioni di Aztreonam con penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, clindamicina o metronidazolo hanno mostrato in vitro di avere un effetto additivo o sinergico senza alcuna evidenza di antagonismo.

L'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con Aztreonam non provoca disturbi contrariamente a quanto avviene per il cefamandolo, il moxalactam ed il cefoperazone.

La concomitante somministrazione di probenicid ha fatto aumentare solo in misura lievissima i livelli sierici di Aztreonam.

Posologia e somministrazione.

Adulti: Aztreonam per iniezioni può essere somministrato per via intramuscolare o per via endovenosa. La via endovenosa è consigliabile per i pazienti che necessitano di posologie maggiori di 1 grammo o in quelli con setticemia, ascessi parenchimali localizzati (come ad esempio gli ascessi intra-addominali), od altre infezioni sistemiche gravi o che mettano in pericolo la vita del paziente.

Il dosaggio e la via di somministrazione vanno stabiliti in rapporto alla sensibilità degli agenti patogeni causali, alla gravità dell'infezione, alle condizioni del paziente e a giudizio del medico.

Guida ai dosaggi di Aztreonam negli adulti

TIPO DI INFEZIONE	Dosaggio (g)	Frequenza (ore)
Infezioni delle vie urinarie.	0,5 o 1	8 o 12
Infezioni sistemiche gravi	1 o 2	8 o 12
Infezioni sistemiche gravi che minacciano la vita	2	6 o 8

In infezioni delle vie urinarie si è dimostrata efficace anche una sola somministrazione giornaliera di 1 grammo di Aztreonam con risoluzione dell'infezione dopo alcuni giorni di terapia.

In pazienti particolarmente gravi con infezioni da microorganismi sensibili all'Aztreonam ed in cui ci sia rischio di contemporanea presenza di germi ad esso insensibili (Gram + e/o anaerobi), a giudizio del medico, potrà essere associato all'Aztreonam un antibiotico specifico per tali germi.

La dose di Aztreonam deve essere diminuita in pazienti con ridotta eliminazione urinaria transitoria o persistente a causa di insufficienza renale. Dopo una dose iniziale di attacco di 1-2 grammi, la posologia di Aztreonam va dimezzata in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/minuto.

Se è disponibile solo la creatininemia, può essere usata la seguente formula (basata su sesso, peso ed età del paziente) onde ottenere il valore della clearance della creatinina. La creatininemia deve rappresentare lo stato costante della funzionalità renale:

Maschi $\frac{\text{peso (Kg)} \times (140 - \text{età})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}}$

Femmine 0,85 × il valore di cui sopra

Nei pazienti in emodialisi, può essere somministrata una dose iniziale di 0,5, 1 o 2 g; la dose di mantenimento deve essere un quarto di quella iniziale e data ad intervalli di 6, 8 o 12 ore. Nelle infezioni gravi, inoltre, deve essere somministrato un ottavo della dose iniziale dopo ogni emodialisi.

Neonati e bambini: a giudizio del medico potranno essere impiegati i seguenti dosaggi:

neonati e bambini nella prima infanzia: 30 mg/Kg per via endovenosa ogni 6 - 8 ore.

Nota: nei prematuri (inferiori a Kg 2,5) somministrare 30 mg/Kg per via endovenosa ogni 12 ore nella prima settimana di vita.

Bambini oltre i due anni: 30 mg/Kg per via endovenosa o intramuscolare ogni 6 ore.

Nelle infezioni meno gravi, in assenza di setticemia, possono essere impiegate posologie di 30 mg/Kg con frequenza minore di quella di cui sopra.

Nei soggetti con peso corporeo superiore a 40 Kg si possono usare le posologie previste per gli adulti.

Somministrazione intramuscolare: Aztreonam si somministra per iniezione profonda in grosse masse muscolari (quali il quadrante superiore esterno dei glutei o nella parte laterale della coscia).

N.B. I diluenti contenenti alcool benzilico non devono essere usati nei bambini al di sotto dei due anni.

Somministrazione endovenosa: per la somministrazione endovenosa intermittente diretta, aggiungere da 6 a 10 ml di un idoneo solvente per ogni grammo di Aztreonam. Iniettare lentamente direttamente in vena entro un periodo di 2-5 minuti o mediante infusione diretta.

Si può anche applicare l'infusione endovenosa intermittente mediante un sistema ad «Y» od altri sistemi. Tuttavia, durante l'infusione di una soluzione contenente Aztreonam è preferibile interrompere la somministrazione di altre soluzioni.

Impiegando questa procedura, deve essere osservata una particolare attenzione al volume della soluzione contenente Aztreonam per essere certi di somministrare la dose calcolata per l'infusione.

Con entrambi i metodi di infusione endovenosa, diretta o intermittente, nel caso in cui si stesse somministrando attraverso la stessa apparecchiatura perfusionale un altro farmaco, i tubi dovrebbero essere lavati con diluente idoneo sia prima di iniziare l'infusione di Aztreonam che dopo che la stessa è stata completata.

Per fornire il dosaggio «mg/kg» in pazienti in età pediatrica, si consigliano i seguenti volumi di diluenti per la preparazione delle soluzioni:

Flacone da	Volume del diluente	Potenza ottenuta (mg/ml)
0,5 g	9,9	50
0,5 g	4,6	100
1,0 g	9,2	100

Sovradosaggio.

Reazioni di ipersensibilità gravi possono richiedere la somministrazione di andrenalina ed altre misure di pronto soccorso.

Avvertenze.

In presenza di una crescita opportunistica di microorganismi non sensibili, può essere necessaria una terapia adeguata.

Come altre betalattamine può indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti.

L'Aztreonam, somministrato a criceti sia per via intraperitoneale che per via orale, non ha alterato la microflora intestinale anaerobica. In questi animali non sono stati osservati nè il Clostridium difficile nè la sua citotossina.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

L'aztreoman non interferisce sulla capacità di guidare, e sull'uso di macchine.

Durata di stabilità.

24 mesi allo stato secco; la soluzione preparata va impiegata entro 48 ore, se conservata a temperatura ambiente, o entro 7 giorni se conservata a 2-8° C.

Tabella di opportunità secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: BEKANAMICINA (KANENDOMICINA)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Farmacodinamica: la Bekanamicina è un antibiotico aminoglicosidico isolato da culture di Streptomyces Kanamiceticus. Interferisce con la sintesi delle proteine batteriche a livello dei ribosomi. Il farmaco manifesta attività battericida nei confronti di diverse specie di batteri Gram + e Gram — tra cui anche ceppi resistenti ad altri antibiotici.

Dopo somministrazione orale esercita una spiccata azione battericida sulle enterobatteriacee quali: E. Coli, Klebsiella, Salmonella, Proteus, Shigella e sugli altri batteri implicati nei processi infettivi del tratto gastroenterico.

Tossicità: DL_{50} nel topo e.v. 110,5 mg/kg, p.o. > 6.000 mg/kg; ratto e.v. 192 mg/kg, p.o. > 6.000 mg/kg. DL_{50} (mg/kg) *topo* (i.m.) 628, (i.p.) 760, (s.c.) 740, (i.v.) 112; *ratto* (i.m.) 1.550, (i.p.) 1.550, (s.c.) 1.900, (i.v.) 150.

Farmacocinetica: praticamente non assorbita a livello del tubo digerente, non dà accumulo ed è escreta con le feci. La somministrazione per os di 250 mg nell'uomo non ha determinato la comparsa, nel siero, di concentrazioni dosabili nell'arco di 12 ore dalla somministrazione. Dopo somministrazione orale si raggiungono concentrazioni intestinali comprese fra 170 e 350 mcg/g. A seguito di somministrazione per via intramuscolare il picco della concentrazione plasmatica viene ottenuto dopo un'ora. La concentrazione diminuisce quindi lentamente nel tempo e le concentrazioni attive dell'antibiotico rimangono in circolo fino all'ottava ora. L'eliminazione avviene in alte percentuali attraverso le urine. Per via inalatoria si ottengono elevate concentrazioni nel secreto bronchiale, senza peraltro riscontrare apprezzabili quantità in circolo.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

L'assunzione per via orale è indicata nelle infezioni intestinali acute e croniche sostenute da differenti ceppi patogeni, sindromi diarroiche, gastroenteriti del bambino. Profilassi nelle infezioni intestinali. Profilassi pre e post-operatoria delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastro-intestinale. Coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie. La somministrazione per via intramuscolare è indicata nelle infezioni sostenute da batteri Gram + e Gram — sensibili quali ceppi di Stafilococchi, Streptococchi, Klebsiella pneumoniae, Escherichia Coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Enterococchi, etc.

Pertanto le indicazioni possono essere a scopo pratico raggruppate nelle seguenti classi: infezioni delle vie respiratorie, bronchite acuta e cronica, polmonite, broncopolmonite, etc., infezioni delle vie urinarie (cistite, pielonefrite, nefrite, uretrite etc.), e genitali; infezioni delle vie biliari: colecistite, colangite; infezioni varie: cutanee (foruncolosi, ascessi gravi, flemmoni) post-operatorie, setticemie. La somministrazione mediante aerosol è indicata unicamente nel trattamento delle infezioni delle vie aeree.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la Bekanamicina. In caso di assunzione orale essa è controindicata quando si abbia ostruzione intestinale anche parziale onde evitare il rischio di assorbimento superiore alla norma. Bambini al di sotto dei due anni. Insufficienza renale. Sindromi mioasteniche e sindromi da malassorbimento.

Effetti indesiderati.

Nausea, vomito, diarrea, eruzioni cutanee su base allergica sono le manifestazioni riferite con maggiore frequenza relativa. Di norma, ototossicità e nefrotossicità sono state osservate con l'uso di dosi molto elevate, in trattamenti prolungati per via parenterale. Occasionalmente, sintomi a carico della funzione renale o di quella dell'udito sono stati riferiti anche per trattamenti orali.

Speciali precauzioni per l'uso.

In caso di terapie prolungate i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo medico a causa della possibile tossicità oto-vestibolare e renale di questi farmaci.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella prima infanzia la Bekanamicina va somministrata nei casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose e altre.

I trattamenti combinati con altri farmaci ototossici e/o nefrotossici (per es.: neomicina, streptomicina, gentamicina, polimixina, colistina, viomicina, cefalosporina) e con diuretici (acido etacrinico, furosemide, mannitolo) devono essere evitati o, se indispensabili, devono essere oggetto di particolare cautela ed attenzione.

Uso aerosolico: l'associazione con bromexina iodiopropilenglicole non è compatibile con il farmaco.

Posologia.

Orale:

adulti: 1-1,5 g/die. La dose giornaliera può essere aumentata a giudizio del medico fino a 4 g/die (60 mg/kg/die). È consigliabile la somministrazione del farmaco 3-4 volte die;

bambini: da due a dodici anni: posologia consigliata 40 mg/kg/die. La dose giornaliera di antibiotico, che potrà essere individualizzata a giudizio del medico curante, andrà ripartita in 3-4 somministrazioni.

Parenterale:

adulti: 2-3 fiale da 200 mg al dì i.m. oppure nelle forme più gravi 2-3 fiale da 300 mg sempre per via intramuscolare;

bambini: oltre i 2 anni 10-20 mg/kg/die i.m., suddivisi in due dosi.

Uso aerosolico: La somministrazione aerosolica si effettua nebulizzando il contenuto di 1-2 fiale, 1 o 2 volte al giorno fino a un dosaggio massimo di 800 mg (die) salvo diversa prescrizione medica.

Sovradosaggio.

Non sono mai stati riferiti sintomi da sovradosaggio.

Avvertenze.

Introdotta per via parenterale nei trattamenti sistemici la Bekanamicina è potenzialmente nefrotossica. Anche se l'antibiotico è scarsamente assorbito attraverso il tubo digerente (1% circa), l'assorbimento può risultare maggiore in misura poco prevedibile a livello di lesioni della mucosa intestinale.

Qualsiasi sia il mezzo di assunzione, quando la Bekanamicina viene somministrata per lunghi periodi di tempo a dosaggi più elevati di quelli consigliati, i pazienti in trattamento dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo clinico a causa della possibile tossicità oto-vestibolare (vertigini) o renale (oliguria, iperazotemia) riferite all'uso di antibiotici aminoglicosidici.

In caso di eventuale sviluppo di microrganismi non sensibili all'antibiotico occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea. Se si verificano superinfezioni durante la terapia, si adotteranno i provvedimenti più adatti. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Uso aerosolico.

La Bekanamicina è risultata essere compatibile con la contemporanea somministrazione di mucolitici, broncodilatatori e steroidi comunemente impiegati in terapia (metilcisteina, beclometasone, aminofillina, orciprenalina, salbutamolo, ipratropio bromuro).

Effetti sulle capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono riportati effetti negativi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CALCITONINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La calcitonina è un ormone peptidico che possiede effetto ipocalcemizzante ed agisce inibendo il riassorbimento osseo fisiologico o patologico.

La calcitonina, sia essa umana che eterologa, possiede un effetto inibitorio sulla fase essudativa precoce del processo infiammatorio a cui si accompagna anche un'azione antalgica. È stato anche dimostrato un effetto inibitorio sulla secrezione gastrica e pancreatica esogena. L'inibizione del riassorbimento osseo porta ad una diminuita escrezione urinaria di idrossiprolina che insieme con la riduzione di tassi sierici elevati e patologici di fosfatasi alcalina e la normalizzazione del bilancio del calcio, comporta un'azione favorente la ricostruzione del collagene e del tessuto osseo.

Tossicologia.

La calcitonina, anche per somministrazioni di lunga durata, è risultata sprovvista di tossicità; nelle diverse specie animali in cui è stata saggiata infatti, le DL_{50} sono così risultate:

Calcitonina umana: tossicità subacuta (10 gg): assenza di mortalità e cambiamenti funzionali e strutturali del rene e delle paratiroidi con dosi fino a 10 mg/kg nel ratto. Tossicità acuta: DL_{50} i.v. topo (entrambi i sessi): > 1000 mg/kg DL_{50} i.v. ratto (entrambi i sessi): > 100 mg/kg DL_{50} i.v. cane (entrambi i sessi): > 100 mg/kg.

Calcitonina di salmone: DL_{50} testata per qualunque via di somministrazione (i.v., i.p., i.m.) e su differenti specie animali (ratto, coniglio, topo) la DL_{50} è sempre risultata superiore a 400 UMRC/kg.

Calcitonina porcina: la tossicità acuta è stata studiata nel ratto e nel topo per via e.p. ed e.v. senza raggiungere la dose letale in nessuno degli animali anche con dosi di gran lunga superiori a quelle terapeutiche (8 U. MRC/kg per via i.p. e 2 U. MRC/kg per via e.v.).

Carbocalcitonina: calcitonina di anguilla modificata (sostituzione del ponte disolfura tra gli aminoacidi 1-7 della catena aminoacida con ponte etilenico): DL_{50} topo per via e.v. è risultata superiore a 13.000 unità MRC/kg ratto per via e.v. è risultata superiore alle 7.000 unità MRC/kg.

Farmacocinetica.

Calcitonina umana: emivita < minuti; l'effetto ipocalcemizzante persiste per ore dopo la somministrazione.

Metabolismo: renale.

La clearance metabolica è molto minore nei soggetti uremici e nei nefrectomizzati.

Calcitonina di salmone: viene metabolizzata dal rene ed eliminata per via urinaria.

Calcitonina porcina: dopo somministrazione i.m. il picco ipocalcemico viene raggiunto dopo 60' e l'ipocalcemia rimane significativa per 360'; viene metabolizzata principalmente dal fegato.

Carbocalcitonina: I livelli ematici sono dose-dipendenti e viene escreta per la maggior parte con le urine.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Malattia di Paget (Osteitis deformans).

Ipercalcemia: da tumori maligni, da iperparatiroidismo e da intossicazione da Vit. D, sia per i casi di emergenza che per i trattamenti prolungati.

Osteoporosi di varia origine, eventualmente in associazione ad altre terapie richieste da ciascun quadro morboso.

Morbo di Sudeck.

Controindicazioni.

Ipersensibilità accertata verso la calcitonina.

Effetti indesiderati.

In alcuni pazienti sono stati riportati nausea, vomito diarrea e fenomeni vasomotori. L'entità degli stessi è pure in relazione con la via di somministrazione: via endovenosa (per la calcitonina di salmone e porcina); via sottocutanea e intramuscolare (per le altre calcitonine).

Tutti questi fenomeni raramente sono stati tanto gravi da portare alla sospensione del trattamento. Occasionalmente si possono avere reazioni infiammatorie nel luogo dell'iniezione.

Speciali precauzioni per l'uso.

È consigliabile un test per scarificazione (o intradermoreazione) prima della somministrazione, specialmente in pazienti con pregressa allergia.

La calcitonina non deve essere somministrata ai bambini per più di qualche settimana, salvo parere medico.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

La calcitonina umana può essere usata durante la gravidanza solo nei casi in cui il suo uso risulti assolutamente indispensabile; è invece da evitare durante l'allattamento.

Le altre calcitonine non si devono usare nè in caso di gravidanza accertata o presunta nè durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono conosciute interazioni con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Malattia di Paget, Morbo di Sudeck:

da 40 U. MRC (a giorni alterni);

a 100 U. MRC (giornaliera).

Osteoporosi

da 25 a 100 Unità MRC/die oppure tre volte la settimana.

Tali dosi vanno somministrate per via sottocutanea o intramuscolare, in dosi singole o refratte. In caso di necessità la dose può essere aumentata a 200 U. MRC/die.

Iniezioni giornaliere di 50 U. MRC o 100 U. MRC per la durata da 3 a 6 mesi vengono raccomandate in pazienti con dolori ossei o sindromi da compressione nervosa.

Per la calcitonina porcina, sono riportate in letteratura anche dosi da 1 a 10 unità pro die, o ogni due giorni, relativamente alle osteoporosi post-menopausiche, senili, da immobilizzazione e nell'osteoporomalacia.

Ipercalcemia

Via endovenosa:

Da 4 a 10 U. MRCM per kg di peso corporeo somministrate per via endovenosa lenta in 2-4 dosi refratte nell'arco delle 24 ore.

Nei casi di particolare gravità quali, ad esempio, le crisi ipercalcemiche con pericolo di vita per il paziente ed in tutte quelle situazioni ove il medico lo ritenga opportuno la calcitonina può essere somministrata in perfusione venosa lenta.

La somministrazione endovenosa e perfusionale è limitata alla calcitonina di salmone e porcina.

Via sottocutanea o intramuscolare:

Per calcitonina umana e carbocalcitonina la posologia va adattata al singolo paziente. La dose potrà essere variata in funzione dei livelli di calcemia ottenuti.

Sovradosaggio.

Dosi elevate di calcitonina possono provocare una marcata ipocalcemia da correggersi mediante somministrazione di calcio.

Avvertenze.

Alcuni pazienti potrebbero sviluppare, dopo parecchi mesi di trattamento, degli anticorpi verso la calcitonina (questa evenienza, come pure fenomeni di ipersensibilità, sono eccezionali somministrando calcitonine di origine umana).

Tali anticorpi sono generalmente di titolo basso e si verificano in genere alle dosi più alte.

Lo sviluppo di questi anticorpi non è di solito correlato a perdita di efficacia clinica.

È possibile che ciò sia analogo a quanto avviene in pazienti diabetici, nei quali frequentemente si sviluppano anticorpi antiinsulina che raramente manifestano una resistenza clinica all'insulina.

Il trattamento di pazienti a letto deve essere accompagnato da un controllo frequente della determinazione della fosfatasi alcalina sierica e dell'escrezione urinaria di idrossiprolina.

Qualsiasi calcitonina venga usata, se compaiono reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere il trattamento.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La calcitonina non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 285 del 22 dicembre 1975.

La calcitonina non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFAMANDOLO NAFATO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il Cefamandolo è un antibiotico cefalosporinico semisintetico ad ampio spettro con attività in vitro su batteri sia gram-positivi che gram-negativi anche beta-lattamasi producenti.

Il cefamandolo ha azione battericida, dovuta alla inibizione della sintesi della membrana batterica.

La gran parte dei ceppi di Bacteroides fragilis è resistente. Pseudomonas, Acinetobacter calcoaceticus (precedentemente specie Mima ed Herelleae) e la gran parte dei ceppi di Serratia sono resistenti alle cefalosporine. Il cefamandolo è resistente alla degradazione da parte di Beta-lattamasi prodotte da alcuni ceppi delle Enterobacteriaceae.

La DL_{50} per via endovenosa nel topo risulta compresa tra 3.650 e 4.535 mg/kg, nel ratto è pari a 3.336 mg/kg; nel cane e nel gatto è superiore a 100 mg/kg.

Inoltre la somministrazione sottocutanea di dosi di 1 g/kg non ha provocato nelle ratte e nelle topine effetti teratogeni.

Il Cefamandolo nafato non è apprezzabilmente assorbito dal tratto gastro-intestinale e deve perciò essere somministrato per via parenterale. È rapidamente idrolizzato nel plasma a cefamandolo che possiede una più elevata attività antibatterica. Circa l'85-99% della attività antibatterica nel siero è dovuta al Cefamandolo.

I picchi ematici nell'uomo, per somministrazione intramuscolare, vengono raggiunti dopo 30'-60' e sono proporzionali alla dose iniettata. Dopo iniezione di 500 mg il picco dopo 1 h risulta di 12.2 mcg/ml, dopo 1 g di 20.6 mcg/ml.

L'emivita plasmatica è di circa 1 h.

Per somministrazione endovenosa il picco viene raggiunto già dopo 15 minuti e risulta pari a 139.1 mcg/ml per iniezione di 1 g e pari a 240.5 per 2 g.

L'emivita è di circa 34'.

Il cefamandolo, dopo somministrazione, ripetuta non da origine ad accumulo. Circa l'85% del farmaco è escreto attraverso i reni entro 8 h. Ne conseguono tassi urinari particolarmente elevati; maggiori per somministrazione intramuscolare.

Alla somministrazione di 500 mg e 1 g intramuscolo corrispondono rispettivamente concentrazioni urinarie di 254 mcg/ml e di 1.357 mcg/ml.

Alla somministrazione di 1 e 2 g endovena corrispondono rispettivamente concentrazioni di 750 e 1.383 mcg/ml.

Circa il 70% del Cefamandolo iniettato si lega alle proteine del siero.

Il Cefamandolo raggiunge livelli terapeutici nei liquidi pleurico ed articolare, nella bile e nel tessuto osseo.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da germi Gram-negativi «difficili» o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In dette infezioni il prodotto trova indicazione, in particolare: nei pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Soggetti con accertata ipersensibilità alle cefalosporine.

Effetti indesiderati.

Disturbi gastrointestinali: raramente glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolori addominali, raramente colite pseudomenbranosa.

Reazioni da ipersensibilità: reazioni anafilattiche ed allergiche della pelle, eosinofilia e febbre da farmaci possono manifestarsi specie nei soggetti allergici particolarmente in quelli allergici alla penicillina.

Reazioni ematologiche.

È stata segnalata una lieve riduzione dei leucociti neutrofili. Neutropenia reversibile si verifica del resto con tutti gli antibiotici beta- lattamici. In corso di trattamento con cefamandolo sono stati segnalati casi di positività del test diretto di Coombs. In pazienti con cefamandolo si sono verificati rari casi di ipotrombinemia. Sono a rischio i pazienti deficienti di vitamina K e soggetti con disordini primari e secondari della emocoagulazione (trombocitopenia, trombopatia e disordini della coagulazione del sangue). In tali casi occorre effettuare il test di Quick ogni 2-3 giorni e somministrare vitamine K (10 mg/settimana).

Fegato: aumento transitorio di SGOT, SGPT e fosfatasi alcalina e della bilirubina totale.

Reni: aumento dell'azoto ureico nel sangue e riduzione della clearance della creatinina, in particolare nei pazienti con preesistente funzionalità renale ridotta.

Reazioni locali: sono rari i dolori dopo iniezioni intramuscolari. Tromboflebite in casi sporadici.

Altre reazioni osservate sono state vertigini, senso di costrizione toracica, vaginite da Candida in rapporto anche con lo sviluppo di microrganismi non sensibili.

Raramente questi fenomeni collaterali sono stati così intensi da richiedere l'interruzione della terapia.

Speciali precauzioni per l'uso.

Prima di iniziare la terapia con Cefamandolo, deve essere accertato accuratamente se il paziente ha mostrato in precedenza reazioni di ipersensibilità a cefalosporine, penicilline o altri farmaci. Il Cefamandolo deve essere somministrato con cautela a pazienti sensibili alla penicillina.

Gli antibiotici devono essere somministrati con cautela ad ogni paziente che abbia mostrato forme di allergia, in particolare a farmaci.

Nei neonati sono stati riportati casi di accumulo di antibiotici cefalosporinici (con conseguente prolungamento dell'emivita del farmaco).

Uso nell'infanzia — Il Cefamandolo è stato impiegato con efficacia in questi pazienti, ma non si sono potuti studiare ampiamente tutti i parametri di laboratorio nei bambini di età tra uno e sei mesi.

Non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco nei prematuri e nei neonati di età inferiore ad un mese. Per questo motivo se il cefamandolo viene somministrato a neonati, il medico deve stabilire se i vantaggi potenziali superano i rischi possibili.

Il cefamandolo con lidocaina deve essere somministrato esclusivamente per via intramuscolare.

In caso di marcata insufficienza renale, la posologia delle cefalosporine in genere e quindi anche del cefamandolo deve essere opportunamente ridotta sulla base delle prove di funzionalità renale.

L'uso contemporaneo di altri farmaci nefrotossici aumenta la tossicità renale e la funzione del rene va assiduamente controllata.

L'uso prolungato di antibiotici può favorire lo sviluppo di microrganismi non sensibili. In tale evenienza, adottare le opportune misure terapeutiche.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici. False positività del test di Coombs diretto sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine.

Le cefalosporine devono essere usate con cautela in pazienti con anamnesi positiva per disturbi gastro-intestinali, in particolare colite, infatti all'uso delle cefalosporine viene associata la possibilità dell'instaurarsi della colite pseudomembranosa.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia la sostanza va somministrata nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Il cefamandolo passa nel latte materno; pertanto è consigliabile sospendere l'allattamento in caso di somministrazione del farmaco.

Interazioni medicamentose ed altre.

Il cefamandolo inibisce l'enzima acetaldeide deidrogenasi, il che può causare accumulo di acetaldeide quando vi è assunzione di etanolo in concomitanza alla terapia. Si possono verificare: nausea, vomito e disturbi vasomotori con ipotensione e vasodilatazione periferica (effetto Antabuse).

In caso di associazione con farmaci nefrotossici, quali ad esempio gli aminoglicosidi, il rischio di nefrotossicità aumenta, per cui i dosaggi devono essere congrui ed i controlli più assidui ed approfonditi.

Non si deve mescolare il Cefamandolo con un aminoglucosidico nella stessa fleboclisi.

La somministrazione contemporanea di Probenecid per via orale inibisce ulteriormente la secrezione tubulare, derivandone concentrazioni sieriche di cefamandolo più elevate e più prolungate nel tempo.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: 0,5-2 g ogni 4-8 ore a seconda del tipo della gravità dell'infezione. La posologia giornaliera massima è di 12 g, per via intramuscolare ed endovenosa.

Lattanti oltre 3 mesi e bambini: 50-100 mg/kg di peso corporeo al giorno, in relazione alla gravità dell'infezione, in 3-6 somministrazioni.

Il dosaggio massimo è di 150 mg/kg di peso corporeo al giorno per via intramuscolare.

L'iniezione intramuscolare deve essere effettuata profondamente in un grosso muscolo.

Funzionalità renale ridotta.

Nella funzionalità renale ridotta dopo le dosi iniziali di 1-2 g, a seconda della gravità dell'infezione, la dose di mantenimento deve essere diminuita, secondo la seguente tabella:

Dosi di mantenimento in caso di funzionalità renale ridotta

FUNZIONALITÀ RENALE	Infezioni potenzialmente letali dose massima	Infezioni di media gravità	Infezioni di minore gravità
Lievemente ridotta	2 g ogni 6 h	1,5 g ogni 6 h o 2 g ogni 8 h	0,75 g ogni 6 h o 1 g ogni 8 h
Moderatamente ridotta	2 g ogni 6 h	1,5 g ogni 8 h	0,5 g ogni 6 h o 0,75 g ogni 8 h
Fortemente ridotta	1 g ogni 6 h 1,25 g ogni 8 h	1 g ogni 8 h	0,5 g ogni 8 h
Molto fortemente ridotta	1 g ogni 12 h	0,5 g ogni 8 h o 0,75 g ogni 12 h	0,5 g ogni 12 h
Non presente	0,5 g ogni h o 0,75 g ogni 12 h	0,5 g ogni 12 h	0,25 g ogni 12 h

Sovradosaggio.

Come per le altre cefalosporine la somministrazione di alte posologie di cefamandolo specie nell'insufficienza renale può dar luogo a: turbe della coscienza, movimenti incoordinati anomali, crisi convulsive.

In caso di effetti collaterali gravi dopo somministrazione di Cefamandolo, siano essi attribuibili o meno alla somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate, è consigliabile interrompere la terapia. Se un superdosaggio causa un accumulo del farmaco in pazienti con ridotte funzionalità renali, considerare l'opportunità di una dialisi.

Avvertenze.

Le cefalosporine vanno impiegate con cautela nei soggetti allergici alle penicilline. Sia a livello clinico che di laboratorio vi è evidenza di parziale allergenicità crociata fra penicilline e cefalosporine e, per quanto rari, sono stati segnalati casi di pazienti che hanno presentato reazioni ad entrambi i farmaci, talora anche di tipo anafilattico, specie dopo somministrazione parenterale.

Le cefalosporine di III generazione, come altre betalattamine possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immuno depressi e probabilmente, associando tra loro più betalattamine.

Nonostante la sostanza influenzi la funzionalità renale soltanto raramente, si raccomanda un controllo della stessa, in particolare nei pazienti gravemente ammalati che ricevono le dosi massime.

L'uso prolungato del cefamandolo può dar luogo a sviluppo di organismi non sensibili. L'osservazione del paziente è essenziale. Se si verifica superifenzione durante la terapia deve essere instaurato un appropriato trattamento.

Nel determinare il glucosio urinario si possono avere reazioni erratamente positivi se si usano: il reagente di Benedict; la soluzione di Fehling o compresse Clinitest; ciò non avviene però se si impiegano tavolette Clinistix per analizzare il glucosio urinario o se si usa il Glukotest per analizzare il glucosio.

La dimostrazione dell'albumina nelle urine mediante acidi o denaturazione può risultare erratamente positiva.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza all'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro); è importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante tale terapia.

Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e ciò può consentire la crescita di clostridi.

Casi lievi di colite possono regredire con l'interruzione del trattamento. Si consiglia la somministrazione di soluzioni di elettroliti e di proteine quando si manifestano casi di colite di media o grave entità.

Se la colite non regredisce con l'interruzione del trattamento o se è grave, somministrare vancomicina per via orale.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Il cefamandolo non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFATRIZINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La Cefatrizina è una cefalosporina 7-fenilglicilica, 3 eterociclica tiometilica dotata di caratteristiche di attività e capacità protettive nelle infezioni sperimentali anche, per somministrazione orale.

Possiede caratteristiche di farmacocinetica peculiari, in fatti, pur essendo assorbita lentamente possiede una lunga emivita plasmatica ed il quantitativo che si ritrova nelle urine è si basso, ma nettamente superiore alla MIC per i batteri del tratto genito-urinario, conferendole così una migliore manegevolezza e abbassando i rischi di nefrotossicità.

Altre caratteristiche che la distinguono sono:

ampio spettro d'azione;

elevata resistenza alla β-lattamasi;

MCB e MIC che si sovrappongono.

Il suo spettro d'azione è tra i più ampi specie nei confronti di:

Gram —: E. Coli, Klebsielle, S. Tiphimurium, Proteus, N. Meningitis, N. Gonorrhoeae, H. Influenziae, Enterobacter;

Gram + Str. Pyogenes, Str. Pneumoniae, Str. β-emolitico A., S. Aureus.

È altresì dotata di bassa tossicità e scarsi effetti collaterali, elevata tollerabilità. Numerosi studi clinici confermano il suo vasto campo d'impiego.

Dai risultati ottenuti, nelle prove tossicologiche su varie specie di animali, si rileva che il farmaco è dotato di bassa tossicità; infatti, sia per via orale che intra peritoneale, anche le più alte dosi somministrate (2.500 e 2.088 mg/kg) non hanno provocato alcun decesso, nè alterazioni dello stato generale e del comportamento.

Anche la somministrazione prolungata (120 gg), per via orale, di dosi notevolmente più alte di quelle consigliate per uso umano, non ha provocato sia nel ratto che nel mini-pig alcuna alterazione significativa dei parametri osservati.

Le prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato alcuna influenza del farmaco nell'andamento della gravidanza, nè sul normale sviluppo embriofetale.

La biodisponibilità della cefatrizina è stata indagata sia nell'animale che nell'uomo, in particolare le concentrazioni ematiche rilevate nell'uomo dimostrano che il picco ematico viene raggiunto a 2 ore dalla somministrazione della prima dose con um'emivita di 10,1 $\pm$ 4,5 minuti.

A sei ore dalla somministrazione sono stati osservati valori ematici superiori a 0,5 g/ml.

L'eliminazione avviene lentamente per via urinaria.

La percentuale della dose somministrata che viene eliminata con le urine nelle sei ore successive al trattamento, è risultata pari al 20-23% a conferma della lenta eliminazione del farmaco.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Nella terapia di tutte le infezioni sostenute da germi sensibili alla cefatrizina. In particolare:

infezioni gastro-intestinali (enteriti e peritoniti);

infezioni delle alte e basse vie respiratorie (tonsilliti, faringiti, bronchiti, bronco-polmoniti);

infezioni uro-genitali (pieliti, pielonefriti, cistiti, prostatiti, epididimiti, uretriti).

Controindicazioni.

Ipersensibilità accertata verso le cefalosporine.

Effetti indesiderati.

Gli effetti collaterali che possono comparire nel corso del trattamento con cefalosporine sono per lo più di natura gastro-intestinale, quali glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolori addominali.

Più raramente sono stati osservati fenomeni di ipersensibilità quali: eruzioni cutanee, prurito, orticaria ed artralgie. La possibilità della comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, asma, febbre da fieno, orticaria.

Sono stati inoltre segnalati episodi di alterazione di alcuni parametri clinici e di laboratorio (eosinofilia, leucopenia, neutropenia, aumento delle transaminasi seriche, della bilirubina totale e dell'azotemia) ma si è trattato di casi sporadici e comunque reversibili.

Va infine tenuta presente la possibilità di sviluppo di mircorganismi non sensibili (vaginiti da Candida).

L'eventuale comparsa di questi fenomeni collaterali richiede l'adozione delle necessarie misure terapeutiche: è quindi opportuno consultare il medico che deciderà sull'opportunità o meno di interrompere il trattamento.

Particolari precauzioni per l'uso.

In caso di marcata insufficienza renale, la posologia delle cefalosporine deve essere opportunamente ridotta sulla base dei risultati delle prove di funzionalità renale.

Le cefalosporine vanno impiegate con cautela nei soggetti allergici alle penicilline.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'eventuale uso contemporaneo e ravvicinato di altri farmaci nefrotossici (kanamicina, streptomicina, colistina, viomicina, polixmixina B, neomicina, gentamicina, etc.) aumenta la tossicità renale e la funzione del rene va assiduamente controllata.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con risultati di alcune prove di laboratorio, causando pseudo-positività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici.

False positività del test di Coombs diretto sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine.

Posologia e modalità di somministrazione.

La posologia media consigliata è:

adulti: da 1,5 a 3 g/die frazionati in 2-4 somministrazioni.

bambini: da 30 a 100 mg/kg/die frazionati in 2-4 somministrazioni.

La somministrazione è in rapporto alla gravità della malattia ed al germe in causa.

In tutti i pazienti, indipendentemente dall'età e dal peso, è consigliabile protrarre la terapia per un minimo di 48-72 ore dopo la scomparsa dei sintomi e la negativizzazione delle colture batteriche; non dovranno essere usate dosi inferiori a quelle sopra indicate ed il dosaggio pediatrico non dovrà in alcun modo superare quello consigliato per gli adulti.

Sovradosaggio.

La Cefatrizina nell'animale si è dimostrata un farmaco non tossico. Di conseguenza anche nell'uomo non dovrebbero insorgere problemi dovuti a sovradosaggio. Non sono comunque noti, al momento, incidenti acuti con Cefatrizina.

Avvertenze.

Prima di iniziare la terapia con Cefatrizina è necessaria una anamnesi accurata al fine di evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità a cefatrizina, cefalosporine, penicillina o altri farmaci. Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergicità crociata tra penicillina e cefalosporine. La cefatrizina deve essere, pertanto, somministrata con cautela a quei pazienti che hanno presentato reazioni di ipersensibilità di tipo 1 alla penicillina.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vosopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza all'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro): è importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante la terapia.

La somministrazione di cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici.

Come altre beta-lattamine, può indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFONICID (BISODICO via i.m. e i.v.)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'azione battericida del Cefonicid deriva dall'inibizione della sintesi della parete batterica.

Il cefonicid è attivo in vitro verso un gran numero di batteri Gram-positivi e Gram-negativi.

La DL_{50} è 7.000 mg/kg dopo somministrazione intraperitoneale e circa 3.000 mg/kg dopo somministrazione endovenosa.

Tali dosi corrispondono rispettivamente a circa 500 e 200 volte la dose terapeutica nell'uomo (1 g/die pari a circa 15 mg/kg).

Le prove di mutagenesi non hanno evidenziato alcun effetto genotossico.

La somministrazione di dosi terapeutiche (1 g) di cefonicid nel volontario sano induce elevate e prolungate concentrazioni sieriche sia per via intramuscolare che per via endovenosa.

L'emivita sierica dopo somministrazione endovenosa ed intramuscolare è di circa 4,5 ore. Cefonicid si lega in misura elevata e reversibile alle proteine sieriche.

Il cefonicid non viene metabolizzato; il 99% è eliminato in forma immodificata nelle urine in 24 ore. Una dose di 500 mg i.v. produce elevate concentrazioni urinarie (384 mcg/ml) dopo 6-8 ore.

Il cefonicid raggiunge concentrazioni terapeutiche nei seguenti tessuti: cuore, ossa, vie biliari, prostata, utero, tessuto adiposo; nei seguenti fluidi: sangue, urine, bile ed inoltre nelle ferite purulente e chirurgiche.

Benchè cefonicid raggiunga livelli terapeutici nella bile, questi livelli sono più bassi di quelli rilevati con altre cefalosporine e le quantità di cefonicid rilasciate nel tratto gastrointestinale sono minime. Questa piccola quantità di cefonicid nel tratto gastrointestinale è la ragione della bassa incidenza di reazioni gastrointestinali dovute a terapia con cefonicid. Nessuna reazione disulfiram-simile è stata riportata in uno studio cross-over condotto in volontari sani trattati con cefonicid e alcool.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi «difficili» o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Il cefonicid è controindicato negli individui che hanno già manifestato fenomeni di ipersensibilità verso altre cefalosporine. Per le preparazioni contenenti lidocaina vedere «Avvertenze».

Effetti indesiderati.

Reazioni secondarie si sono verificate raramente e possono essere:

aumenti transitori degli eosinofili e delle piastrine;

alterazioni dei test di funzionalità epatica;

aumento della fosfatasi alcalina, SGOT, SGPT, GGTP, LDH;

reazioni di ipersensibilità (febbre, rash cutaneo, prurito, eritema, mialgia e reazioni di tipo anafilattoide);

alterazioni ematologiche (diminuzione WBC, neutropenia, positività del test di Coombs);

diarrea;

fenomeni al sito di iniezione: dolore al momento della iniezione, meno frequentemente bruciore e flebite nella sede dell'iniezione i.v.

Speciali precauzioni per l'uso.

Prima di iniziare la terapia con cefonicid, dovrebbe essere svolta un'indagine accurata per stabilire se il paziente ha manifestato in passato fenomeni di ipersensibilità alle cefalosporine, penicilline ed altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti allergici alla penicillina poichè sono descritti casi di ipersensibilità crociata fra penicilline e cafalosporine.

Come per gli altri antibiotici, l'impiego protratto può favorire lo sviluppo di batteri resistenti ed in caso di superinfezione occorre adottare le misure più appropriate. La posologia di cefonicid deve essere ridotta qualora il farmaco venga somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale.

L'esperienza clinica in età pediatrica non è ancora completa e non è stata individuata quindi una posologia ottimale.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il controllo medico, valutando con attenzione i possibili vantaggi rispetto agli eventuali rischi.

In caso di taglio cesareo il cefonicid può essere somministrato soltanto dopo la legatura del cordone ombelicale.

Durante il periodo di allattamento la somministrazione di cefonicid va effettuata sotto diretto controllo medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

A seguito di somministrazione contemporanea di altre cefalosporine o aminoglucosidi si possono verificare lievi fenomeni di nefrotossicità.

Posologia e vie di somministrazione.

Adulti: Il cefonicid viene somministrato in una dose singola i.m. o i.v. giornaliera. In genere il dosaggio per l'adulto è di 1g di cefonicid somministrato in dose singola giornaliera ogni 24 ore per via endovenosa o intramuscolare profonda.

Dosi giornaliere superiori a 1 g sono raramente necessarie. Comunque in casi eccezionali dosi fino a 2 grammi in un'unica somministrazione sono state ben tollerate. Dovendo somministrare 2 grammi i.m. in un'unica dose giornaliera, metà di questa dose dovrebbe essere somministrata in una massa muscolare diversa.

Insufficienza renale: Nei pazienti con funzionalità renale ridotta è necessario modificare la posologia di cefonicid.

Dopo una dose da carico iniziale di 7,5 mg/kg i.m. o i.v. le dosi di mantenimento devono essere adattate seguendo la tabella sottostante. Ulteriori somministrazioni dovrebbero essere indicate dal monitoraggio terapeutico, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del microorganismo responsabile dell'infezione.

Posologia del cefonicid in adulti con ridotta funzionalità renale:

CLEARANCE DELLA CREATININA ml/min. X 1.73 m^2	DOSAGGIO	
	Infezioni meno gravi	Infezioni ad alto rischio
79-60	10 mg/kg (ogni 24 ore)	25 mg/kg (ogni 24 ore)
59-40	8 mg/kg (ogni 24 ore)	20 mg/kg (ogni 24 ore)
39-20	4 mg/kg (ogni 24 ore)	15 mg/kg (ogni 24 ore)
19-10	4 mg/kg (ogni 48 ore)	15 mg/kg (ogni 48 ore)
9-5	4 mg/kg (ogni 3-5 giorni)	15 mg/kg (ogni 3-5 giorni)
< 5	3 mg/kg (ogni 3-5 giorni)	4 mg/kg (ogni 3-5 giorni)

Nota: in caso di dialisi non sono necessarie somministrazioni supplementari.

Sovradosaggio.

Non sono noti sintomi da riferirsi a sovradosaggio del farmaco.

Si raccomanda di non superare i 2 g/die.

Avvertenze.

Le cefalosporine di III generazione come altre Beta-lattamine possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti specialmente Enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immunodepressi e, probabilmente, associando fra loro più Beta-lattamine.

Reazioni acute di ipersensibilità impongono la sospensione del trattamento e possono richiedere l'uso di adrenalina e altre misure di emergenza.

Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somministrate per via endovenosa ed a pazienti allergici a questo anestetico locale.

Se si evidenziano segni di infezione, il microorganismo responsabile dovrebbe essere isolato ed un'opportuna terapia, basata sui tests di sensibilità, dovrebbe venire adottata.

Analisi su campioni raccolti prima dell'inizio della terapia dovrebbero venire effettuate per determinare la sensibilità a cefonicid del microrganismo responsabile. La terapia con cefonicid può essere comunque iniziata in attesa dei risultati di queste analisi; il trattamento dovrebbe comunque essere successivamente modificato secondo i risultati delle analisi.

Prima di impiegare cefonicid in associazione con altri antibiotici, dovrebbero essere attentamente rilette le istruzioni per l'uso degli altri farmaci per conoscere eventuali controindicazioni, avvertenze, precauzioni e reazioni indesiderate.

La funzionalità renale dovrebbe essere controllata attentamente.

Coliti pseudomembranose sono state riportate a seguito dell'uso di cefalosporine ed altri antibiotici a largo spettro).

È importante considerare questa diagnosi, in pazienti che manifestano diarrea dopo l'uso di antibiotico. Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e può permettere uno sviluppo eccessivo di Clostridia. Studi mostrano che una tossina prodotta da Clostridium difficile è la causa primaria di colite dovuta ad antibiotico. Lievi casi di colite possono guarire a seguito dell'interruzione della terapia.

Casi da moderati a gravi dovrebbero essere trattati con liquidi, ed elettroliti. Quando la colite non migliora con l'interruzione del farmaco e quando è grave il trattamento di scelta è la vancomicina per via orale.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non modifica in alcun modo la capacità di guidare e non produce nessun effetto indesiderato sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFOPERAZONE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il Cefoperazone è una cefalosporina semi-sintetica di «terza generazione, per uso parenterale, resistente a molte beta-lattamasi e dotata di attività antibatterica ad ampio spettro nei confronti di numerosi germi Gram-positivi, germi Gram-negativi, aerobi ed anaerobi.

Tossicologia.

La DL_{50} nel topo (via orale e sottocutanea) è superiore a 13-15 g/kg; per via endovenosa, nella stessa specie animale, è pari a 4,76 g/kg nei maschi e a 3,84 g/kg nelle femmine.

Negli studi a lungo termine nel cane non ha determinato lesioni istologiche a carico del rene. A dosi di 1-2 g/kg/die per 4 settimane, nel ratto non ha provocato lesioni istopatologiche significative a carico dell'orecchio interno.

Dosi fino a 10 volte superiori a quelle impiegate nell'uomo non hanno evidenziato nel topo, ratto e scimmia, alcuna compromissione della fertilità nè attività teratogena.

Farmacocinetica nell'uomo.

Non assorbito dal tubo gastro enterico.

Picco di concentrazione sierica di 22,33, 65 mcg/ml in media dopo 1 h dalla somministrazione i.m. di 0,25, 0,5 e 1 g rispettivamente; e di 153, 252 e 340 mcg/ml dopo infusione e.v. per 15 minuti a velocità costante di 1-2 e 3 g rispettivamente.

Legame reversibile con proteine plasmatiche: circa 90%; emivita media nel siero: circa 2 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione. (Nei neonati l'emivita è compresa in un range di 6-12 ore, correlato alla durata della gestazione). Raggiunge concentrazioni terapeutiche in tutti i liquidi e tessuti esaminali: liquido ascitico, liquido peritoneale, liquido cefalorachidiano (in pazienti con infiammazione meningea) urine, bile e parete della colecisti, espettorato, polmone, tonsilla palatina, mucosa dei seni paranasali, orecchietta atriale, rene, uretere, prostata, testicoli, utero, tube di Falloppio, tessuto osseo, sangue ombelicale e liquido amniotico.

Il Cefoperazone viene eliminato sia con la bile (70-80%) che con le urine (20-30%). Concentrazioni massime nella bile, a 3 h dalla somministrazione e.v. di 2 g: 6.000 mcg/ml.

Concentrazioni urinarie massime 2.200 mcg/ml (dopo infusione e.v. di 2 g). Il farmaco è eliminato in forma attiva (meno dell'1% viene metabolizzato). Non spiazza la bilirubina dal legame con le proteine plasmatiche.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da gram-negativi difficili o da flora mista con presenza di gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare, trova indicazione nelle suddette infezioni in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità già nota verso le cefalosporine (e verso la lidocaina per le preparazioni che la contengono).

Effetti indesiderati.

Come con altre cefalosporine, anche con il cefoperazone si possono manifestare le seguenti reazioni secondarie: ipersensibilità: eruzioni maculo-papulose, orticaria, febbre ed eosinofilia, reazioni anafilattoidi.

Effetti ematologici: per somministrazione protratta, neutropenia reversibile e/o eosinofilia transitoria e rari casi di ipoprotrombinemia, talora riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito. In corso di trattamento prolungato si può osservare una falsa positività del test di Coombs diretto. Funzionalità epatica: possibile transitorio aumento di SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina.

Funzionalità renale: segnalato transitorio aumento di azotemia e creatinina sierica.

Effetti gastro-intestinali: segnalate transitorie modificazioni dell'alvo (feci molli o diarrea), nausea, vomito.

La diarrea in genere risponde alla terapia sintomatica o alla sospensione dell'antibiotico. Se persistente considerare l'eventualità della insorgenza di colite pseudomembranosa.

Reazioni locali: occasionalmente dolenzia transitoria in sede di inoculo dopo somministrazione intramuscolare.

Come altre cefalosporine, può determinare flebiti nella sede di infusione, a seguito di somministrazione con catetere endovenoso.

Segnalati raramente tremori, cefalea, vertigini.

Speciali precauzioni d'uso.

Data la possibile allergia crociata tra penicilline e cefalosporine, occorre accertare, prima di somministrare il farmaco, l'esistenza di precedenti reazioni di ipersensibilità nei confronti di cefalosporine, penicilline o altri farmaci. Sono stati infatti segnalati casi di pazienti che hanno presentato reazioni, talora anche di tipo anafilattico, ad entrambe queste classi di antibiotici.

Il cefoperazone va, quindi, somministrato con cautela ai pazienti sensibili alla penicillina. Gli antibiotici vanno somministrati con cautela ad ogni paziente che abbia presentato qualche forma di allergia, in particolare ai farmaci.

Nei pazienti affetti da epatopatia e/o da ostruzione delle vie biliari, l'emivita sierica del cefoperazone è generalmente prolungata e l'eliminazione renale aumentata.

In assenza di concomitante insufficienza renale si possono somministrare negli adulti 2 g/die, suddivisi in due somministrazioni, senza rischio di accumulo. Per posologie superiori ai 2 g/die è necessario monitorare le concentrazioni sieriche del farmaco. Nei pazienti affetti contemporaneamente da insufficienza epatica e renale sarà opportuno rinunciare all'impiego di Cefoperazone.

L'emodialisi riduce lievemente l'emivita di Cefoperazone, pertanto il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica.

Analogamente a quanto segnalato con altre cefalosporine, in corso di trattamento con cefoperazone, è stata descritta a seguito della ingestione di alcool (e fino a 5 giorni dopo l'ultima somministrazione) una reazione caratterizzata da arrossamento intenso del volto, sudorazione, cefalea e tachicardia. È pertanto necessario evitare l'assunzione di alcool sotto qualsiasi forma in corso di trattamento con cefoperazone.

La somministrazione concomitante di cefalosporine e aminoglicosidi può determinare effetti nefrotossici. Le soluzioni contenenti lidocaina non possono essere utilizzate nei bambini al di sotto dei 30 mesi di età.

Uso in caso di gravidanza ed allattamento.

Benchè negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che il cefoperazone può essere utilizzato in tutta sicurezza nella gravidanza e nell'allattamento.

L'antibiotico è reperibile in concentrazioni ridotte nel latte materno.

Il Cefoperazone è stato somministrato con successo nell'infanzia. Non è stato però esaurientemente studiato nei prematuri e nei neonati fino a 6 mesi di vita.

Pertanto, nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Se il cefoperazone viene impiegato in associazione con aminoglicosidi è necessario il monitoraggio della funzionalità renale durante il trattamento. I due farmaci non vanno miscelati nella stessa siringa e devono essere iniettati in sedi diverse, dato che tra essi esiste un'incompatibilità di ordine chimico-fisico.

Fra le precauzioni d'uso sono descritti gli effetti da contemporanea assunzione di alcool.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: 2-4 g/die in due somministrazioni uguali, equidistanziate (ogni 12 ore). Nelle infezioni particolarmente gravi, fino a 8 g/die in due dosi uguali. Sono stati somministrati fino a 12 g/die suddivisi in 3 somministrazioni uguali, ogni 8 ore.

Nei nefropatici con filtrato glomerulare < 18 ml/min o con creatininemia < 3,5 mg/100 ml, è consigliabile non superare i 4 g/die.

Bambini: 50-200 mg/kg/die suddivisi in 2 (ogni 12 ore) o più somministrazioni, in caso di necessità.

In casi eccezionali sono state somministrate, senza complicanze, dosi superiori a 200 mg/kg/die.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

Il cefoperazone è dializzabile. In caso di sovradosaggio il farmaco può essere eliminato mediante trattamento emodialitico o dialisi peritoneale.

Avvertenze.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antiistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza. L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati segnalati con l'uso di cefalosporine (e di altri antibiotici a largo spettro); perciò è importante prendere in considerazione questa eventualità nei pazienti che presentano diarrea in conseguenza dell'uso di antibiotici. Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora batterica del colon e ciò può consentire la crescita di clostridi. Alcuni studi hanno evidenziato che una delle cause principali di colite associata agli antibiotici è una tossina prodotta dal Clostridium difficile.

Casi lievi di colite si possono risolvere con la semplice interruzione della terapia. I casi di colite moderati e gravi vanno trattati con l'integrazione delle perdite di liquidi, elettroliti e proteine. Se la colite non si risolve con l'interruzione della terapia o è grave, il trattamento di scelta per la colite pseudomembranosa da antibiotico, causata dal Clostridium difficile, è la vancomicina per via orale.

Bisogna anche valutare la possibilità di altre cause per la colite.

Come con altri antibiotici, sono stati segnalati casi di deficit di vitamina K in corso di trattamento con cefoperazone. Con tutta probabilità tale fenomeno va ricondotto alla soppressione della flora batterica intestinale che normalmente sintetizza questa vitamina e i soggetti a rischio appaiono essere quelli sottoposti a dietà deficitaria o con condizioni di malassorbimento (es. fibrosi cistica) o in pazienti alimentati per lunghi periodi per via endovenosa.

Con l'uso di cefoperazone possono verificarsi rari casi di ipotrombinemia. Sono maggiormente a rischio di emorragie e di fenomeni tromboembolici i pazienti con disordini primari e secondari della emocoagulazione (trombocitopenia, trombopatia o altri disordini della coagulazione). In questi pazienti «a rischio» è opportuno effettuare il test di Quick ogni due/tre giorni e somministrare vitamina K (10 mg per settimana).

Come per altre betalattamine, durante un trattamento prolungato con cefoperazone, possono svilupparsi resistenze microbiche: tale evenienza è maggiore verso microorganismi opportunisti specialmente enterobacteriacee e pseudomonas in soggetti immunodepressi e, probabilmente, associando tra loro più betalattamine.

Si può verificare una falsa positività della glicosuria se si impiegano i reattivi di Fehling, di Benedict e «Clinitest».

Incompatibilità.

Il cefoperazone non va mescolato con aminoglucosidi.

Durata di stabilità a confezionamento integro.

24 mesi allo stato secco. In soluzione è stabile per 24 ore se conservato alle temperature tra i 5° e i 25°C.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685/75.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: CEFOTAXIME

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il cefotaxime è un antibiotico ad ampio spettro, paticolarmente attivo anche in presenza di beta-lattamasi batteriche. Il cefotaxime è attivo in vitro sia su batteri Gram-positivi che Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi.

La DL_{50} del cefotaxime somministrato per via I.V., è compresa, nel topo e nel ratto, fra 9000 e 10000 mg/kg peso corporeo ed è, nel cane, superiore a 1500 mg/kg; per via i.p. e s.c. è, nel topo, rispettivamente di 12060 e 18700 mg/kg, mentre per via i.m. nel ratto è superiore a 7000 mg/kg. La somministrazione per 6 mesi di dosi di cefotaxime fino a 250 mg/kg s.c. a ratti e i.m. a cani non ha indotto variazioni significative dei parametri esaminati. Studi effettuati su ratti e conigli hanno evidenziato che il cefotaxime è privo di effetti teratogeni; non sono stati compromessi né la fertilità né lo sviluppo peri e post-natale.

Il cefotaxime non è apprezzabilmente assorbito dal tratto gastro-intestinale per cui deve essere somministrato per via parentale.

Dopo somministrazione intramuscolare di cefotaxime i picchi ematici vengono raggiunti in circa 30' e corrispondono ai seguenti valori: 24 μ/ml dopo 1 g; 12 μ/ml dopo 500 mg; 5μ/ml dopo 250 mg, con emivita plasmatica media di 70'-80'. Dopo somministrazione endovenosa diretta i picchi ematici vengono raggiunti in 5'-10' e corrispondono ai seguenti valori: 214 μ/ml dopo 2 g; 110 μ/ml dopo 1 g; 40 μ/ml dopo 500 mg, con emivita plasmatica media di 40' Dopo somministrazione i.m. e i.v. della dose abituale di cefotaxime, l'antibiotico si distribuisce nei tessuti e nei liquidi corporei; umore acqueo, secrezione bronchiale, saliva, orecchio medio, tessuto osseo, bile, liquido ascitico, pleurico, prostatico e cefalo-rachidiano. Il cefotaxime è parzialmente metabolizzato nel fegato a desacetilcefotaxime che ha attività antibatterica.

Il cefotaxime e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine. Negli adulti con normale funzionalità renale circa il 40-60% di una dose singola i.m. o i.v. di cefotaxime è escreto nelle urine immodificato e circa il 24% è escreto come desacetilcefotaxime nelle 24 ore.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da germi Gram-negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In dette infezioni il prodotto trova indicazione, in particolare, nei pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità già nota alle cefalosporine. In pazienti con ipersensibilità alla lidocaina non va utilizzato il solvente contenente questo anestetico.

Effetti indesiderati.

Con le cefalosporine reazioni indesiderabili sono essenzialmente limitate a disturbi gastrointestinali e, occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità.

La possibilità di comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnesteci di allergia, asma, febbre da fieno, orticaria.

In corso di terapia con cefotaxime sono state segnalate le seguenti reazioni:

gastrointestinali: anoressia, glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolori addominali. Il manifestarsi di diarree gravi e prolungate è stato messo in relazione con l'impiego di diverse classi di antibiotici. In tale evenienza si deve considerare la possibilità di una colite pseudomembranosa. Nel caso che l'indagine coloscopica ne confermi la diagnosi, l'antibiotico in uso deve essere sospeso immediatamente e si deve instaurare un trattamento con vancomicina per via orale. I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati;

allergiche: anafilassi, lieve orticaria o rush cutaneo, prurito, artralgia, febbre da farmaci;

ematologiche: variazioni di alcuni parametri di laboratorio: transitoria neutropenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

False poitività del test di Coombs diretto sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine;

epatiche: aumento transitorio delle transaminasi sierotiche (SGOT, SGPT) della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale;

renali: transitorio aumento dell'azoto ureico e delle concentrazioni sieriche di creatinina;

locali: la somministrazione i.v. ha causato flebite e tromboflebite e la somministrazione i.m. ha causato dolore, indurimento e fragilità nella sede di iniezione.

Altre reazioni segnalate sono state: cefalea, vertigini, senso di costrizione toracica, vaginite da Candida, agitazione, confusione, astenia, sudorazione notturna e aumento dei livelli sierici di lattico deidrogenasi.

Speciali precauzioni per l'uso.

Il cefotaxime deve essere prescritto con cautela in individui con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, particolarmente colite.

Poiché la diminuzione della funzionalità renale influisce in maniera relativamente modesta sulla farmacocinetica del cefatoxime, la riduzione della dose è necessaria solo in caso di marcata insufficienza renale.

Nei pazienti con clearence della creatinina <5 ml/min la dose di mantenimento va dimezzata.

L'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici richiede assiduo controllo della funzione del rene.

Uso in caso di gravidanza e di allatamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia, il prodotto va sommnistrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Il cefotaxime passa nel latte materno, pertanto è consigliabile sospendere l'allattamento in caso di somministrazione del farmaco.

Interazioni medicamentose ed altre.

Il cefotaxime non deve essere miscelato con antibiotici ed altri farmaci.

L'impiego contemporaneo di aminoglicosidi, associazione che "in vitro" dà origine ad effetto sinergico od almeno additivo, può essere indicato in infezioni particolarmente gravi: i due antibiotici vanno comunque somministrati in siringhe separate; in questi casi è raccomandato il controllo costante della funzionalità renale. In corso di infezione da Pseudomonas aeruginosa può essere indicato associare al cefotaxime altro antibiotico anch'esso attivo nei confronti di questo particolare agente patogeno. La somministrazione di alte dosi di cefotaxime contemporaneamente a saluretici ad alta efficacia (furosemide) non ha finora dimostrato di influenzare la funzionalità renale. A scopo cautelativo si ricorda tuttavia che la funzionalità renale può essere compromessa dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di cefalosporine e saluretici efficaci.

Il probenecid somministrato per via orale, per breve tempo, prima o contemporaneamente al cefotaxime usualmente rallenta il tasso di escrezione dell'antibiotico e dei suoi metabiliti e determina concentrazioni plasmatiche del farmaco e dei suoi metaboliti più alte e più prolungate.

Il volume di distribuzione del farmaco non appare influenzato dalla somministrazione concomitante di probenecid per via orale.

Posologia e modo di somministrazione.

La dose e la via di somministrazione vanno scelte a seconda del tipo di infezione, della sua gravità, del grado di sensibilità dell'agente patogeno, delle condozioni e del peso corporeo del paziente. La durata del trattamento con cefotaxime varia a seconda della risposta terapeutica; la terapia dovrebbe comunque essere continuata almeno fino a 3 giorni dopo lo sfebbramento.

Adulti: la posologia di base lè di 2 g al giorno (1 g ogni 12 ore) da somministrare per via intramuscolare o endovenosa. Se necessario, può essere aumentata a 3-4 g e nei casi molto gravi fino a 12 g per via endovenosa, riducendo opportunamente l'intervallo tra le somministrazioni a 8-6 ore. Per quanto riguarda la somministrazione per via endovenosa delle dosi più basse, si ricorre all'iniezione diretta da eseguire in 3-5 minuti (nel caso sia già in corso infusione venosa si può pinzettare il tubo circa 10 cm al di sopra dell'ago ed iniettare il cefotaxime nel tubo al di sotto della pinzettatura). Alle dosi più elevate il cefotaxime può essere somministrato per infusione endovenosa breve (20 minuti) dopo aver sciolto 2 g in 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica isotonica o sulizione glucosata, oppure per infusione endovenosa continua (50-60 minuti) dopo aver sciolto 2 g in 100 ml di solvente, plasmaexpanders (Emagel o destrani).

Si raccomanda di non miscelare il cefotaxime con soluzioni di sodio bicarbonato.

Allorché si ricorra alla via endovenosa, è comunque consigliabile iniziare la terapia somministrando il cefotaxime direttamente in vena.

Pazienti particolarmente sensibili possono lamentare dolore dopo iniezione intramuscolare; per il trattamento di questi soggetti si consiglia l'impiego, fino a 2 volte il giorno, di un solvente contenente lidocaina cloridrato soluzione 1% (fatta eccezione per i soggetti ipersensibili alla lidocaina). Questa soluzione va impiegata solo per via intramuscolare e quindi si deve assolutamente evitare la somministrazione endovasale.

Bambini: al di sotto dei 12 anni si possono somministrare 50-100 mg/kg, da suddividere in 2-4 somministrazioni giornaliere. In alcuni casi estremamente gravi ed in pericolo di vita sono state raggiunte anche dosi di 200 mg/kg/die senza segni di intolleranza.

Nel prematuro la posologia non dovrebbe superare i 50 mg/kg/die dato che la funzionalità renale non è ancora pienamente sviluppata.

Il solvente contenente lidocaina cloridrato non va impiegato nei bambini al di sotto dei 12 anni, nei quali la somministrazione intramuscolare va effettuata con la soluzione in sola acqua per preparazioni iniettabili.

Sovradosaggio.

Non sono note sindromi da sovradosaggio.

Avvertenze.

Prima di iniziare la terapia con cefatoxime è necessaria un'anamnesi accurata al fine di evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità a cefotaxime, cefalosporine, penicillina o altri farmaci. Prove cliniche di laboratorio hanno evidenziato parziale allergicità crociate fra penicillina e cefalosporine.

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa l'anafilassi) ad entrambi i farmaci. Il cefotaxime deve essere, pertanto, somministrato con cautela a quei pazienti che hanno presentato reazioni di ipersensibilità di tipo 1 alla penicillina. Ai pazienti che hanno presentato forme di allergia, specie ai farmaci, si devono somministrare con cautela gli antibiotici compreso il cefotaxime. In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antiistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza all'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro): è importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante la terapia. Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e ciò può consentire la crescita di clostridi.

Alcuni studi hanno evidenziato che una tossina prodotta dal Clostridium difficile è la causa principale della colite associata alla terapia antibiotica.

Casi lievi di colite possono regredire con l'interruzione del trattamento. Si consiglia la somministrazione di soluzioni di elettroliti e di proteine quando si manifestano casi di colite di media o grave entità. Se la colite non regredisce con l'interruzione del trattamento o se è grave, bisogna somministrare vancomicina per via orale che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata dal Clostridium difficile.

L'irritazione dei tessuti nel punto di iniezione intravenosa è rara; essa può essere evitata iniettando il farmaco molto lentamente (3-5 minuti). Tenere fuori dalla portata dei bambini.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e "Clinitest", ma non con i metodi enzimatici.

Le cefalosporine di III generazione, come altre betalattamine possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immuno depressi e probabilmente, associando tra loro più betalattamine.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFOXITINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche: attività antibatterica. La cefoxitina è un antibiotico beta-lattamico ad ampio spettro, per uso parenterale, appartenente alla nuova classe delle cefamicine essendo un derivato semisintetico della cefamicina C, prodotto da Streptomyces lactamdurans.

Essendo stabile in presenza di beta-lattamasi, sia penicilinasi che cefalosporinasi, risulta attivo "in vitro" anche su microorganismi produttori di tali enzimi. Sperimentalmente lo spettro antibatterico della cefoxitina è notevolmente ampio comprendente molti microorganismi patogeni Gram-positivi e Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi.

Sono resistenti a cefoxitina la maggior parte dei ceppi di Pseudomonas e di Enterococchi e molti ceppi di Enterobacter cloacae.

Proprietà tossicologiche: i dati di tossicità acuta studiata su varie specie animali e per diverse vie di somministrazione e posologia, non hanno fornito indicazioni circa effetti tossici ai dosaggi terapeutici.

Anche per somministrazioni prolungate il farmaco non ha provocato alterazioni a carico dei vari organi.

La cefoxitina inoltre non è risultata né embriotossica né teratogena dopo iniezione di cefoxitina nella topina gravida e dopo iniezione intramuscolare nella ratta gravida tra il 6° e il 15° giorno di gestazione.

Farmacocinetica: la somministrazione di 1 g di cefoxitina per via intramuscolare determina un picco medio di 22,5 mcg/ml dopo soli 20 minuti.

La stessa dose somministrata per infusione venosa (30 minuti) determina picchi ematici di 72 mcg/ml.

Il legame della cefoxitina con le proteine plasmatiche varia tra il 65 e l'80%.

La diffusione dell'antibiotico nei fluidi organici, quali il liquido pleurico, la bile ed il liquido ascitico, è rapida e con valori simili a quelli dimostrabili nel sangue.

Scarso risulta il passaggio nel liquor a meningi integre.

L'eliminazione dell'antibiotico avviene in forma attiva attraverso l'emuntorio renale sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva.

Durante le prime sei ore si ritrova nelle urine circa l'85% della dose somministrata.

Nell'adulto con funzionalità renale normale l'emivita biologica del farmaco è di circa un'ora.

Tale valore sale fino a 13 ore nel caso di grave insufficienza renale.

Nel bambino e nel lattante l'emivita biologica della cefoxitina è di circa 40 min.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da germi Gram-negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In dette infezioni il prodotto trova indicazione, in particolare: nei pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità alla cefoxitina. Ipersensibilità alla lidocaina (per le preparazioni che la contengono).

In mancanza di una precedente esperienza clinica, la cefoxitina non deve essere somministrata a pazienti ipersensibili alle cefalosporine e/o penicilline.

Effetti indesiderati.

La cefoxitina è generalmente ben tollerata. E' raro che gli effetti indesiderati, risultati per lo più transitori e di lieve entità, richiedano l'interruzione del trattamento.

Reazioni locali: dopo somministrazione endovenosa si sono verificati casi di tromboflebite, dopo iniezioni intramuscolari sono state segnalate infiltrazioni locali dolorose.

Reazioni allergiche: sono state osservate in rari casi eruzioni maculopapulose, orticaria, prurito, eosinofilia, febbre e altre alterazioni allergiche.

Effetti gastrointestinali: sono stati segnalati rari casi di diarrea, nausea, vomito. Tenere presente che durante o dopo terapia antibiotica possono presentarsi sintomi di colite pseudomembranosa.

Ematologia: sono state segnalate leucopenia e neutropenia transitorie, eosinofilia e anche trombocitopenia.

In corso di terapia con cefoxitina alcuni soggetti, specie se iperazotemici, possono presentare positività al test di Coombs diretto.

Funzionalità epatica: in rari casi sono stati segnalati aumenti transitori dei valori della SGOT, SGPT, LDH sierica e fosfatasi alcalina sierica.

Rene; sono stati osservati, sebbene raramente, aumenti dei livelli della creatinina sierica e/o dell'azotemia.

È difficile stabilire il ruolo della cefoxitina in queste alterazioni delle prove di funzionalità renale essendo generalmente presenti, in alcuni pazienti, fattori predisponenti ad una iperazotemia prerenale o ad una compromissione della funzionalità renale.

Speciali precauzioni per l'uso.

La posologia giornaliera complessiva della cefoxitina deve essere ridotta quando il farmaco viene somministrato a pazienti con insufficienza renale.

Gli antibiotici vanno usati con cautela in soggetti con storia di disturbi gastrointestinali ed in particolare di colite.

Esistono dati clinici di laboratorio che indicano la possibilità di allergia crociata parziale tra le cefamicine e gli altri antibiotici beta-lattamici, ossia le penicilline e le cefalosporine.

Gravi reazioni (inclusa l'anafilassi) sono state segnalate per la maggior parte degli antibiotici betalattamici. Prima di istituire la terapia con cefoxitina è opportuna un'accurata indagine su eventuali precedenti reazioni da ipersensibilità ad antibiotici beta-lattamici.

La cefoxitina deve essere somministrata con cautela ai pazienti allergici alla penicillina.

In tutti i pazienti che abbiano presentato qualche forma di allergia, soprattutto se da farmaci, gli antibiotici devono essere somministrati con prudenza. Se si verificano reazioni allergiche, la somministrazione del farmaco deve essere immediatamente interrotta.

Non è stata determinata la sicurezza di impiego in bambini di età inferiore ai tre mesi.

In quelli di età superiori forti dosi di cefoxitina possono determinare incremento delle SGOT ed eosinofilia.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Si consiglia di non impiegare durante l'allattamento il farmaco in quanto la cefoxitina in parte si elimina col latte materno.

Interazioni medicamentose ed altre.

È noto un effetto terapeutico sinergico fra penicilline, cefalosporine e antibiotici aminoglicosidici con accentuazione della nefrotossicità.

Il probenicid somministrato contemporaneamente prolunga i livelli ematici di penicilline e cefalosporine.

L'acido acetilsalicilico, il fenilbutazone ed altri farmaci antiinfiammatori a forti dosi, somministrati in concomitanza con penicilline o cefalosporine, ne aumentano i livelli plasmatici.

Posologia abituale per gli adulti.

Tipo di infezione: grave pericoloso per la vita.

Dose: 2 g.

Frequenza: ogni 8 ore (occasionalmente ogni 6 ore).

Posologia giornaliera complessiva: 6 g (8 g).

Tipo di infezione: infezioni che di norma richiedono dosi più elevate di antibiotici.

Dose: 3 g (2 g).

Frequenza: ogni 6 ore (ogni 4 ore).

Posologia giornaliera complessiva: 12 g.

La terapia deve essere già istituita in attesa dei risultati delle prove di sensibilità. Agli adulti con insufficienza renale si può somministrare una dose di carico iniziale di 1-2 g. Dopo una dose di carico, si devono seguire le indicazioni per una posologia di mantenimento.

Posologia di mantenimento della cefoxitina negli adulti con ridotta funzionalità renale.

Funzionalità renale: insufficienza lieve

Clearance della creatinina (ml/min): 50-30

Dose e frequenza: 1-2 g ogni 8-12 ore

Funzionalità renale: insufficienza moderata
Clearance della creatinina (ml/min): 29-10
Dose e frequenza: 1-2 g ogni 12-24 ore
Funzionalità renale: insufficienza grave
Clearance della creatinina (ml/min): 9-5
Dose e frequenza: 0,5-1 g ogni 12-24 ore
Funzionalità renale: insufficienza conclamata
Clearance della creatinina (ml/min): <5
Dose e frequenza: 0,5-1 g ogni 24-48 ore.

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, la dose di carico di 1-2 g deve essere somministrata dopo ogni emodialisi, e la dose di mantenimento deve essere somministrata come indicato nella precedente tabella.

Posologia abituale per bambini.

Bambini di 2 anni o più: la posologia consigliata è di 80-160 mg/kg di peso corporeo pro die suddivisi in 3 o 4 dosi uguali. La posologia giornaliera totale può essere aumentata fino a 200 mg/kg nelle infezioni gravi. L'innocuità dell'uso al di sotto dei due anni è tutt'ora nella fase di ricerca.

Nei bambini con insufficienza renale la frequenza delle dosi deve essere ridotta come indicato per gli adulti.

Modalità d'uso.

Somministrazione endovenosa: ricostituire cefoxitina con acqua per la preparazione iniettabile: 1 g è solubile in 2 ml. Sebbene la cefoxitina sia molto solubile, per l'impiego endovenoso è preferibile aggiungere 10 ml di acqua per preparazione iniettabile al flacone da 1 g e 20 ml di acqua per preparazione iniettabile al flacone da 2 g. Agitare per disciogliere e aspirare nella siringa l'intero contenuto del flacone. La cefoxitina può essere iniettata lentamente in vena nel corso di 3-5 minuti. La cefoxitina può essere somministrata anche per infusione. Quando la cefoxitina viene somministrata insieme ad un altro antibioticò, è importante che essi non vengano mescolati nella stessa siringa o nello stesso contenitore per infusione, come per la maggior parte degli antibiotici beta-lattamici.

Somministrazione intramuscolare.

Ricostituire 1 g di Cefoxitina con la soluzione di lidocaina cloridrato 0,5%. La lidocaina cloridrato deve essere usata come diluente solo in caso di somministrazione intramuscolare e non deve mai essere usata in caso di sommnistrazione endovenosa.

Sovradosaggio

Non sono note in letteratura segnalazioni di effetti tossici da iperdosaggio.

Avvertenze.

Prima di iniziare la terapia con Cefoxitina è necessaria una anamnesi accurata al fine di evidenziare precedenti reazioni di ipersensibilità a cefoxitina, cefalosporina, penicillina o altri farmaci. Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergenicità crociata tra penicillina e cefalosporine. Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa l'anafilassi) ad entrambi i farmaci. La Cefoxitina deve essere, pertanto, somministrata con cautela a quei pazienti che hanno presentato reazioni di ipersensibilità di tipo 1 alla penicillina. Ai pazienti che hanno presentato forme di allergia specie ai farmaci, si devono somministrare con cautela gli antibiotici compresa la cefoxitina. In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati descritti in concomitanza all'uso di cefalosporine (ed altri antibiotici a largo spettro). È importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante la terapia.

Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e ciò può consentire la crescita di clostridi.

Alcuni studi hanno evidenziato che una tossina prodotta dal Clostridium difficile è la causa principale associata a terapia antibiotica. Casi lievi di colite possono regredire con l'interruzione del trattamento. Si consiglia la somministrazione di soluzioni di elettroliti e di proteine quando si manifestano casi di colite di media o grave entità. Se la colite non regredisce con l'interruzione del trattamento o se è grave, bisogna somministrare vancomicina per via orale, che rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di colite pseudomembranosa causata dal Clostridium difficile.

L'irritazione dei tessuti nel punto di iniezione intravenosa è rara; essa può essere evitata iniettando il farmaco molto lentamente (3-5 minuti).

La somministrazione di cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici.

Le cefalosporine di III generazione, come altre beta-lattamine, possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immunodepressi e probalbilmente associando tra loro più beta-lattamine.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 675.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFTAZIDIMA PENTAIDRATO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La ceftazidima è un derivato dell'acido cefalosporanico, che si caratterizza per uno spettro antibatterico ampio, un'elevata resistenza alle beta-lattamasi ed una spiccata attività *in vitro* e *in vivo* anche sullo Pseudomonas, di norma resistente agli antibiotici beta-lattamici.

Ciò è dovuto alla presenza contemporanea, nella catena laterale, del gruppo aminotiazolico, del gruppo propossiminico e del gruppo carbossilico.

Tossicità acuta.

Nel corso delle prove sperimentali, la ceftazidima ha presentato negli animali studiati (nei topi, nei ratti, conigli e cani), una tossicità acuta molto bassa; a titolo esemplificativo si riporta la DL_{50} nel topo: via e.v. circa 8.050 mg/kg; via i.m. maggiore di 2.500 mg/kg di peso corporeo.

Nefrotossicità per somministrazione unica.

Le prove condotte non hanno dimostrato segni di necrosi nei reni degli animali sottoposti a sperimentazione.

Tossicità per somministrazioni ripetute.

Gli studi condotti su ratti (somministrazione e.v. per 4 settimane) e cani (somministrazione e.v. per 14 settimane e i.m. per 12 settimane) non hanno messo in evidenza, nonostante i dosaggi molto elevati, alcuna azione di tipo tossico negli animali.

Accurati esami clinici, effettuati periodicamente nel corso della prova, hanno sempre dato conferma del normale stato di salute degli animali.

Spettro antibatterico e meccanismo d'azione.

La ceftazidima è un antibiotico a spettro particolarmente ampio e ad azione battericida. Provoca infatti la lisi della cellula batterica per inibizione della sintesi di mucoproteine a livello della parete cellulare.

Il suo effetto battericida si manifesta a concentrazioni pari o prossime alle concentrazioni minime inibenti.

La ceftazidima in vitro risulta attiva nei confronti di una vasta gamma di germi Gram-positivi e Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi, compresi ceppi resistenti ad antibiotici aminoglicosidici e ad antibiotici beta-lattamici (cefalosporine e penicilline semisintetiche).

Farmacocinetica.

La ceftazidima, dopo somministrazione per via parenterale sotto forma di sale sodico, raggiunge elevate e persistenti concentrazioni ematiche: nell'uomo dopo somministrazione intramuscolare di 500 mg e 1 g si raggiungono rapidamente concentrazioni massime rispettivamente di 18 e 37 mcg/ml.

Il picco viene raggiunto dopo circa un'ora dalla somministrazione i.m.

Dopo somministrazione endovenosa rapida in 5 minuti di 250 mg, 500 mg e 1 g le concentrazioni medie al picco risultano rispettivamente 26,57 e 100 mcg/ml.

Dopo 8 ore dalla somministrazione sia endovenosa che intramuscolare il farmaco è ancora presente nel sangue a livelli terapeuticamente efficaci.

L'emivita sierica è di circa 2 ore.

L'entità del legame con le proteine del siero è molto bassa e dell'ordine del 10%: pertanto una larga quota di antibiotico è immediatamente disponibile a diffondere dal sangue ai tessuti ed a svolgere una pronta azione antibatterica.

Distribuzione tissutale.

Ceftazidima presenta un elevato grado di diffusione in tutti i principali organi e tessuti, dove raggiunge concentrazioni superiori alle concentrazioni minime inibenti (CMI).

Escrezione.

Ceftazidima non viene metabolizzata dall'organismo e viene eliminato in forma attiva dal rene mediante filtrazione glomerulare.

Circa il 90% della dose somministrata viene recuperata nelle urine delle 24 ore.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi «difficili» o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità agli antibiotici della classe delle cefalosporine.

Effetti indesiderati.

Con la somministrazione di cefalosporine, possono manifestarsi le seguenti reazioni secondarie:

ipersensibilità: orticaria o rash cutaneo, prurito, artralgia ed eosinofilia.

Effetti ematologici: per somministrazione protratta neutropenia reversibile e/o eosinofilia transitoria e raramente ipoprotrombinemia, riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito.

Funzionalità epatica: possibile transitorio aumento di SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina.

Funzionalità renale: transitorio aumento di azotemia e creatinina sierica.

Effetti gastro-intestinali: transitoria modificazione dell'alvo (feci molli o diarrea), nausea, vomito.

La diarrea in genere risponde alla terapia sintomatica o alla sospensione dell'antibiotico. Se persistente considerare l'eventualità dell'insorgenza di colite pseudomembranosa.

Come altre cefalosporine, può determinare flebiti nella sede di infusione, a seguito di somministrazione con catetere endovenoso.

Speciali precauzioni per l'uso.

La ceftazidima è escreta per via renale. Pertanto, come per tutti gli antibiotici eliminati per tale via, in pazienti con moderata o grave insufficienza renale, si raccomanda di ridurre la dose.

Negli adulti con moderato grado di insufficienza renale è sufficiente una somministrazione ogni 12 ore; in caso di marcata riduzione della funzionalità renale è sufficiente una sola somministrazione nelle 24 ore. Infine, nei pazienti con insufficienza renale estremamente grave può essere indicata una somministrazione ogni 36 ore. Nei pazienti con insufficienza renale moderata, marcata o grave la dose unitaria non deve superare 1 g.

Ai pazienti in dialisi è opportuno somministrare una dose supplementare da 1 g alla fine di ogni dialisi.

La ceftazidima è ben tollerata, tuttavia non si può escludere una possibile reazione crociata di ipersensibilità con le penicilline, specie per somministrazione parentale.

La ceftazidima, analogamente a tutti gli altri antibiotici betalattamici va somministrato con cautela in pazienti in cui si sono manifestate reazioni allergiche alla penicillina.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza, in caso di allattamento e nelle primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'uso contemporaneo e ravvicinato di farmaci nefrotossici (kanamicina, streptomicina, colistina, viomicina, polimixina, neomicina, gentamicina, etc.) e sconsigliabile e, comunque, richiede assiduo controllo della funzionalità renale.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con i risultati di alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici. False positività del test di Coombs diretto sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine.

Posologia e modo di somministrazione per adulti e bambini.

La ceftazidima va somministrata per via parenterale.

Dosaggio: varia in rapporto alla gravità del singolo caso e a giudizio del medico.

Via intramuscolare:

adulti: 1-3 g/die in 2-3 somministrazioni;

bambini: 30-100 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni.

Il dosaggio abituale è di 50 mg/kg/die in 2 somministrazioni.

Quando si richiedano dosaggi più elevati, si può ricorrere alla via endovenosa.

Via endovenosa:

adulti: 1-6 g/die;

bambini: 30-100 mg/kg/die.

Nei casi di particolare gravità tale posologia può essere ulteriormente aumentata.

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, la dialisi riduce i livelli sierici di ceftazidima.

Avvertenze.

La cefalosporina di III generazione, come altre betalattamine, può indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente Enterobacteriacee e Pseudomonas, in soggetti immuno depressi e, probabilmente, associando fra loro più betalattamine.

L'uso prolungato dell'antibiotico può favorire l'emergere opportunistico di microrganismi o ceppi non sensibili che richiede l'adozione di misure adeguate o l'eventuale interruzione del trattamento.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati segnalati con l'uso di cefalosporine (e di altri antibiotici a largo spettro); è importante prendere in considerazione queste eventualità nei pazienti che presentano diarrea in conseguenza dell'uso di antibiotici.

Effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

La ceftazidima non influenza le capacità di guida nè l'uso di macchine.

Incompatibilità.

La ceftazidima non può essere associata agli aminoglicosidi nella stessa siringa o nel contenitore per infusione.

La ceftazidima può essere diluita negli usuali liquidi infusionali, fatta eccezione per le soluzioni di sodio bicarbonato.

Durata di stabilità a confezionamento integro.

La ceftazidima ha una durata di stabilità di 24 mesi.

Speciali precauzioni per la conservazione.

Il prodotto in soluzione deve essere usato di norma subito dopo la ricostituzione con il volume indicato di solvente e comunque entro 6 ore se conservato a 25° C ed entro 24 ore se conservato a 4° C.

Con soluzioni fisiologica, glucosata, o di sodio lattato può essere usato entro 24 ore se conservato a 25° C ed entro 48 ore se conservato a 4° C.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CEFTEZOLO SODICO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il ceftezolo è una cefalosporina semisintetica per uso parenterale.

La sua attività è di tipo battericida ad ampio spettro di azione. I tests microbiologici effettuati col ceftezolo hanno dimostrato che i valori delle MIC (minima concentrazione inibente) sia verso i germi Gram-positivi che verso quelli Gram-negativi sensibili, sono molto inferiori alle concentrazioni plasmatiche d'antibiotico raggiungibili con le dosi di normale impiego terapeutico.

Lo spettro d'attività del ceftezolo comprende, tra i Gram-positivi, gli stafilococchi, gli streptococchi (ad eccezione dello Streptococcus faecalis), i bacilli sporigeni e non sporigeni, aerobi e anaerobi; tra i Gram-negativi le neisserie, le enterobacteriaces (ad eccezione di alcuni ceppi di Proteus indolo-positivi) e l'Haemophilus influenzae.

La DL_{50} nel ratto è di 3.8 g/kg per somministrazione i.v. e > 10 g/kg per somministrazione i.p. e s.c.

Dopo somministrazione parenterale il ceftezolo si distribuisce rapidamente nei tessuti, nei quali vengono raggiunte concentrazioni batteriologicamente attive.

Concentrazioni particolarmente elevate sono state ritrovate nelle tonsille, nel polmone, nel rene.

Il Ceftezolo non subisce trasformazioni metaboliche nell'organismo e viene escreto immodificato attraverso l'emuntorio renale.

Circa il 90% della dose somministrata è ritrovato nelle urine delle 24 ore successive.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Il Ceftezolo sodico è indicato nel trattamento delle forme infettive a diversa localizzazione, sostenute da germi sensibili al ceftezolo.

Infezioni delle vie respiratorie: faringotonsilliti, bronchiti acute e croniche, polmoniti, broncopolmoniti, ascessi polmonari.

Infezioni dell'apparato uro-genitale: cistiti, pielonefriti, prostatiti, epididimiti, infezioni genitali femminili.

Infezioni dell'apparato tegumentario e dei tessuti molli: impetigine, celluliti, ascessi, ferite infette.

È inoltre indicato nelle setticemie, nelle endocarditi, nella terapia e profilassi delle peritoniti e delle complicanze post-operatorie.

Controindicazioni.

Il prodotto è controindicato nei pazienti con accertata ipersensibilità alle cefalosporine. Per le preparazioni contenenti lidocaina (V. avvertenze).

Effetti secondari.

Come per le altre cefalosporine, reazioni indesiderabili saranno essenzialmente limitate a disturbi gastro intestinali e, occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità.

La possibilità della comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano manifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, asma, febbre da fieno, orticaria.

Le seguenti reazioni secondarie: glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolori addominali sono riferiti da alcuni pazienti: molto raramente lieve orticaria o rash cutaneo, prurito, artralgie, reazioni di tipo anafilattoide.

Occasionalmente, variazioni transitorie di alcuni parametri di laboratorio come eosinofilia, leucopenia, neutropenia, aumento delle transaminasi sieriche, della bilirubina e dell'azotemia.

Dolenzia locale o tromboflebite a seguito, rispettivamente, di somministrazion im. o ev.

Particolari precauzioni d'uso.

Le cefalosporine vanno impiegate con cautela nei soggetti allergici alle penicilline poichè è stata osservata una parziale allergenicità crociata tra penicillina e cefalosporine.

A livello clinico ciò può evidenziarsi in taluni soggetti, pur se in rari casi, con reazioni anche di tipo anfilattico specie dopo somministrazione parenterale.

In caso di marcata insufficienza renale la posologia delle cefalosporine deve essere opportunamente ridotta sulla base delle prove di funzionalità renale.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose.

L'uso contemporaneo di altri farmaci nefrotossici aumenta il rischio di lesioni renali, quindi la funzionalità renale va assiduamente controllata. Non sono state segnalate reazioni tipo disulfiram in pazienti che hanno assunto alcool durante il tratta nento con ceftezolo.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: in funzione della gravità del quadro clinico, da 2 a 4 al dì in 2-3 somministrazioni per via intramuscolare o endovenosa, in casi di particolare gravità la posologia potrà essere aumentata secondo il giudizio del medico.

Bambini: in funzione della gravità del quadro clinico, da 50 a 80 mg/kg/die per via intramuscolare e endovenosa, ripartiti in 2-3 somministrazioni.

Sovradosaggio.

Non sono stati riferiti episodi di sovradosaggio con ceftezolo.

Avvertenze.

Come altre betalattamine può indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti. Nonostante non siano stati segnalati in letteratura casi di Coliti pseudomembranose a seguito dell'uso del ceftezolo tuttavia è importante considerare questa diagnosi, in pazienti che manifestino diarrea dopo l'uso dell'antibiotico.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio causando falsa positività della glicosuria con i metodi Benedict, Fehling e «Clinitest», ma non con i metodi enzimatici.

Anche il test di Coombs diretto può fornire false positività.

Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somministrate per via endovenosa ed a pazienti allergici a questo anestetico locale.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non dimostrati effetti negativi.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: CEFTIZOXIMA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La ceftizoxima è una cefalosporina di terza generazine dotata di ampio spettro di azione e di resistenza alla maggior parte di betalattamasi sia di tipo penicillasi che di tipo cefalosporinasi.

La ceftizoxima «in vitro» si dimostra attiva su germi Gram-positivi e in modo particolare sulla maggior parte dei germi Gram-negativi patogeni.

Farmacologia generale.

La ceftizoxima nell'animale da esperimento non ha dimostrato attività su S.N.C. (topo e ratto): E.E.C., temperatura corporea (scimmia), pressione arteriosa e frequenza cardiaca (ratto, fino alla dose di 1000 mg/Kg cane), funzione respiratoria (cane anestetizzato), escrezione urinaria di elettroliti e di acqua (nel cane per dosi inf. a 100 mg/Kg).

Tossicologia: le DL_{50} (g/Kg) sono nel topo e.v. 6,42 (m) e 5,15 (f)) i.p. 8,93 (m) e 9,14 (f), nel ratto e.v. 5 i.p. 9,2 (m) e 8,1 (f); nel coniglio e.v. e i.m. sup. a 4 nel cane e.v. sup. a 3,2.

Il farmaco è ben tollerato anche localmente, non ha dimostrato effetti negativi sulla fertilità, embriogenesi, allattamento; non è mutageno.

Farmacocinetica: non vi è evidenza di degradazine metabolica nell'organismo umano. La dose somministrata viene escreta immodificata per il 70-90% nelle urine entro 24 ore dalla somministrazione. Il basso legame con le proteine del siero (ca. 30%) favorisce una buona pennetrazine nei tessuti e nei liquidi biologici.

L'emivita plasmatica è di 1,5-2 ore ed è abbastanza lunga da rendere adeguata nella grande maggioranza dei casi, data l'elevata attività antibatterica, la somministrazine in due dosi nelle 24 ore.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi «difficili» o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immonodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità agli antibiotici appartenenti alla classe delle cefalosporine.

Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somministrate per via endovenosa ed a pazienti allergici a questo anestetico locale.

Effetti indesiderati.

Con le cefalosporine reazioni indesiderate sono essenzialmente limitate a disturbi gastrointestinali e occasionalmente a fenomeni di ipersensibilità. La possibilità di comparsa di questi ultimi è maggiore in individui che in precedenza abbiano mannifestato reazioni di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, asma, febbre da fieno, orticaria.

In particolare in corso di terapia con cefalosporine sono state segnalate le seguenti reazioni secondarie: glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolenzia locale e tromboflebite a seguito rispettivamente di iniezioni i.m. ed e.v., dolori addominali riferiti da alcuni pazienti, molto raramente lieve orticaria o rash cutaneo, prurito, artralgia, anafilassi.

Occasionalmente variazioni transitorie di alcuni parametri di laboratorio come eosinofillia, leucopenia, neutropenia, aumento delle transaminasi sieriche, della bilirubina totale e dell'azotemia. Positività del test di Coombs diretto.

Sintomi di colite pseudomembranosa possono verificarsi sia durante che dopo il trattamento antibiotico (v. Avvertenze).

Altre reazioni osservate sono state vertigini, senso di costrizione toracica, vaginite da Candida in rapporto anche con lo sviluppo di microorganismi non sensibili.

Speciali precauzioni per l'uso.

Le cefalosporine possono dar luogo a reazione crociata di ipersensibilità con le penicilline e devono essere somministrate con cautela nei soggetti allergici a queste ultime.

Nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio della cefalosporina deve venire opportunamente ridotto in base alla compromissione della funzinalità renale. L'uso prolungato di cefalosporina (come di qualsiasi antibiotico) può favorire lo sviluppo di microorganismi non sensibili. È necessario in questi casi adottare oportune misure terapeutiche ed eventualmente interrompere il trattamento.

Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Le confezioni per uso intramuscolare non devono essere somministrate per via endovenosa.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Durante il periodo di allattamento la somminisrazione di ceftizoxima va effettuata sotto diretto controllo medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Ceftizoxima, come la maggior parte degli antibiotici betalattamici, quando viene associato ad un altro antibiotico non deve essere somministrato nella stessa siringa o nello stesso contenitore per infusione.

A seguito di somministrazione contemporanea di altre cefalosporine o aminoglucosidi si possono verificare fenomeni di nefrotossicità.

Posologia e modo di somministrazione per adulti e per bambini.

A giudizio del medico:

Adulti: 1 g/giorno (nelle ifezioni acute non complicate del tratto urinario) fino a 3-4 g/giorno. La dose più comunemente impiegata è di 1 g ogni 12 ore. In casi gravi essa viene aumentata fino a 3-4 g/giorno (somministrati ad intervalli di 8-6 ore) ed in casi particolari tale limite può essere superato; sono state impiegate in terapia dosi fino a 6 g/giorno;

Bambini fino a 12 anni: la dose quotidiana varia da 30 a 100 mg/Kg/die, suddivisa in 2-4 somministrazioni.

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta è necessario modificare la posologia. La dose iniziale è di 500 mg - 1 g i.m. o i.v. Ulteriori somministrazioni dovrebbero essere indicate dal monitoraggio terapeutico, dalla gravità dell'infezione e dalla sensibilità del microorganismo.

Sovradosaggio.

Per quanto siano state somministrate dosi fino a 6 g/giorno senza inconvenienti, in caso di manifestazione di sintomi da sovradosaggio ricorrere all'emodialisi.

Avvertenze.

In caso di reazioni allergiche la terapia con ceftizoxima sarà immediatamente interrotta.

Quando vengano somministrati contemporaneamente a ceftizoxima farmaci potenzialmente nefrotossici è opportuno controllare con particolare cura la funzionalità renale.

La somministrazione di cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio causando pseudopositività della glicosuria con i metodi Benedict, Fehling e Clinitest (ma non con i metodi enzimatici) e pseudo-positività del testo di Coombs diretto.

La cefalosporina di III generazione come altre betalattamine può indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti, specialmente enterobacteriacee e pseudomonas, in soggetti immunodepressi e probabilmente associando fra loro più beta-lattamine.

Coliti pseudomembranose sono state riportate a seguito dell'uso di cefalosporine (e altri antibiotici a largo spettro). È importante considerare questa diagnosi, in pazienti che manifestino diarrea dopo l'uso di antibiotico. Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora del colon e può permettere uno sviluppo eccessivo di Clostridia. Studi mostrano che una tossina prodotta da Clostridium difficile è la causa primaria di colite dovuta ad antibiotico. Lievi casi di colite possono guarire a seguito della interruzione della terapia.

Casi da moderati a gravi dovrebbero essere trattati con liquidi ed elettroliti come indicato. Quando la colite non migliora con l'interruzione del farmaco e quando è grave il trattamento di scelta è la vancomicina per via orale.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono note interferenze sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: CEFTRIAXONE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il ceftriaxone è un antibiotico derivato dall'acido cefalosporanico, caratterizzato da un residuo metossiminico che gli conferisce stabilità nei confronti delle beta-lattamasi batteriche, nonchè da una funzione triazinica responsabile delle proprietà farmacocinetiche.

Presenta in vitro uno spettro di azione molto ampio, sia su gram + che gram — aerobi, ed è dotato di attività battericida che si esplica a concentrazioni inferiori ai 0,1 mcg/ml per la maggior parte dei batteri sensibili.

Il ceftriaxone mostra inoltre una buona attività nei confronti dei batteri anaerobi. Tale attività, unitamente alla lunga emivita, consente di ottenere con una unica somministrazione giornaliera concentrazioni di antibiotico superiori alla concentrazione minima inibente.

Gli studi tossicologici hanno evidenziato una DL_{50} pari a 1840-3000 mg/Kg (dopo somministrazione i.v.) nel ratto.

Ceftriaxone esercita la sua azione antibatterica tramite il blocco di enzimi batterici specifici (PBP) deputati alla sintesi della parete cellulare. Iniettato per via i.m. o e.v. diffonde rapidamente dal plasma ai tessuti, raggiungendo picchi plasmatici pari a circa 150 mcg/ml dopo 1 g e.v. e a 100 mcg/ml dopo 1 g i.m.

Il tempo di emivita è pari a 6-11 ore nel plasma e a 10-11 ore nei tessuti.

Diffonde attraverso la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni multiple delle CMI per i batteri più frequentemente isolati dal liquor di pazienti con meningi infiammate. Il farmaco non viene metabolizzato nell'organismo e viene quindi eliminato in forma attiva dal rene e dal fegato nella misura di 56% e 44% circa rispettivamente. L'eliminazione renale avviene per filtrazione glomerulare, mentre la secrezione tubulare non sembra avere rilevanza.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi «difficili» o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici.

In particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità accertata verso le cefalosporine.

Per le preparazioni contenenti lidocaina vedi «Avvertenze».

Effetti indesiderati.

Reazioni di ipersensibilità, rash, febbre, prurito, anafilassi.

Reazioni ematologiche: eosinofilia, neutropenia, posività del test di Coombs.

Reazioni gastrointestinali: aumento delle transaminasi GO e GP, nausea, vomito, diarrea, moniliasi.

In rari casi l'iniezione e.v. può dar luogo ad una irritazine flogistica della parete venosa (che può essere prevenuta praticando l'iniezione lentamente: 2 - 4 minuti) e nella sede di iniezione intramuscolare si può avere dolore e bruciore.

Speciali precauzioni d'uso.

Prima di iniziare la terapia con ceftriaxone, dovrebbe essere svolta un'indagine accurata per stabilire se il paziente ha manifestato in passato fenomeni di ipersensibilità alle cefalosporine, penicilline ed altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti allergici alla penicillina poichè sono descritti casi di ipersensibilità crociata fra penicilline e cefalosporine.

A causa dell'immaturità delle funzioni organiche, i prematuri non dovrebbero essere trattati con dosi di ceftriaxone superiori a 50 mg/Kg/die. In caso di ridotta funzionalità rènale è eliminato in quota più elevata per via biliare, con le feci. Poichè in tale circostanza il tempo di emivita risulta solo leggermente aumentato nella maggior parte dei casi non è necessario ridurre la posologia a condizione che la funzionalità epatica sia normale. In presenza di una grave insufficienza renale (clearance creatinina $<$ a 10 ml/min) la dose di mantenimento ogni 24 ore dovrà essere ridotta della metà rispetto alla dose abituale.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza, nella primissima infanzia e durante l'allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Esperimenti in vitro e in vivo hanno evidenziato un effetto additivo o sinergico fra ceftriaxone e aminoglicosidi soprattutto nei confronti di Pseudomonas aeruginosa ed enterecocchi (Streptococcus faecalis).

In presenza di infezioni particolarmente gravi può essere indicato un trattamento associato ceftriaxone - aminoglicosidi. I due farmaci non debbono essere somministrati nella stessa siringa, ma isolatamente; la funzionalità renale va in questi casi attentamente controllata in quanto si possono verificare fenomeni di nefrotossicità.

La contemporanea somministrazione di alte dosi di ceftrioxone con diuretici ad elevata attività (per esempio furosemide) non ha sinora evidenziato disturbi della funzionalità renale. Il ceftriaxone non interferisce con l'alcool etilico: è privo cioè di effetto "Antabuse", presente con altre cefalosporine.

Il Probenicid non influenza l'eliminazione renale del ceftriaxone. È stato segnalato antagonismo tra ceftriaxone e cefoxitina, per cui questi due farmaci non devono essere somministrati in associazione.

Posologia e modo di somministrazione.

Schema posologico generale: adulti e bambini oltre i 12 anni: salvo diversa prescrizione medica, g 1 di ceftriaxone ogni 24 ore. Nei casi gravi la dose può essere aumentata sino a 4 g/diè;

Lattanti e bambini al di sotto dei 12 anni: in base alla gravità dell'infezione, 20-80 mg/Kg ogni 24 ore.

Sovradosaggio.

Non sono stati registrati finora casi di intossicazione acuta.

Avvertenze.

Come per gli altri antibiotici l'impiego protratto può favorire lo sviluppo di batteri resistenti ed in caso di super infezione occorre adottare le misure più appropriate.

Le cefalosporine di 3ª generazione come altre Beta-lattamine possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportunisti specialmente Enterobacteriacee e Pseudomonas, in oggetti immunodepressi o, probabilmente, associando fra loro più Beta-lattamine e ceftriaxone.

Reazioni acute di ipersensibilità possono richiedere l'uso di adrenalina ed altre misure di emergenza.

Le preparazioni contenenti lidocaina non devono essere somministrate per via endovenosa ed a pazienti allergici a questo anestetico locale.

Se si evidenziano segni di infezione, il microorganismo responsabile dovrebbe essere isolato ed un'opportuna terapia, basata sui tests di sensibilità, dovrebbe venire adottata.

Analisi su campioni raccolti prima dell'inizio della terapia dovrebbero venire effettuate per determinare la sensibilità a ceftriaxone del microorganismo responsabile. La terapia con ceftriaxone può essere comunque iniziata in attesa dei risultati di queste analisi; il trattamento dovrebbe comunque essere, se il caso, successivamente modificato secondo i risultati delle analisi.

Prima di impiegare ceftriaxone in associazione ad altri antibiotici, dovrebbero esssere attentamente rilette le istruzioni per l'uso degli altri farmaci per conoscerne eventuali controindicazioni, avvertenze, precauzioni e reazioni indesiderate.

La funzionalità renale dovrebbe essere controllata attentamente.

Coliti pseudomembranose sono state riportate a seguito dell'uso con cefalosporine (o altri antibiotici a largo spettro); è importante considerare questa diagnosi in pazienti che manifestino diarrea dopo l'uso di antibiotico.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono finora stati segnalati, nè sono da attendersi, effetti del farmaco su tali attività.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: CEFUROXIMA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La Cefuroxima è una cefalosporina semisintetica caratterizzata dalla presenza di un gruppo metossiminico che conferisce la stabilità nei confronti delle betalattamasi batteriche.

Non viene inattivata dalla maggior parte delle betalattamasi prodotte da gram-negativi nonchè dalla penicillinasi stafilococcica; è quindi attiva in vitro contro i ceppi batterici che inattivano penicillina, ampicillina, compresi vari ceppi di Enterobacter e di Proteus indolo-positivi. Esplica attività in vitro anche verso l'Haemophilus Influenzae e i gonococchi produttori e non di beta-lattamasi, compresi i ceppi restistenti alla penicillina, all'ampicillina ed alle cefalosporine.

La Minima Concentrazione Battericida (MBC) è praticamente sovrapponibile alla Minima Concentrazione Inibente (MIC).

Non è attiva contro Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Brucella, Virus.

La DL_{50} varia a seconda della specie animale e della via di somministrazione da 1000 mg/Kg (ratto ev) a 5000 mg/Kg (topo ip).

Negli animali in esperimento la Cefuroxima ha dimostrato di possedere una tossicità subacuta estremamente bassa. Infatti, la somministrazione endovenosa ai ratti, al dosaggio di 400 mg/Kg/die per un mese, non ha provocato effetti tossici.

La Cefuroxima negli studi istopatologici di tossicologia animale non ha indotto modificazioni a carico dei tessuti e degli organi indagati.

Farmacocinetica.

La Cefuroxima non è apprezzabilmente assorbita dal tratto gastro-intestinale per cui deve essere somministrata per via parenterale.

Livelli ematici: La farmacocinetica è stata indagata nell'uomo. Dopo somministrazione per via intramuscolare di dosi di 250-500 e 1000 mg i picchi di tassi ematici vengono raggiunti tra 29-45 minuti dalla somministrazione e risultano rispettivamente pari a 15-27-40 mcg/ml.

L'emivita è di circa 65-70 minuti.

Quando le stesse dosi vengono somministrate per via endovenosa, dopo 3 minuti si raggiungono livelli di 39-66-99 mcg/ml. L'emivita varia da 62 a 66 minuti. L'entità del legame con le proteine del siero è bassa (circa 33%); una larga quota dell'antibiotico pertanto è immediatamente disponibile a diffondere dal sangue ai tessuti e a svolgere una pronta azione antibatterica.

Dopo somministrazione i.m. e i.v. della dose abituale di Cefuroxima, l'antibiotico si distribuisce nei tessuti e liquidi corporei (reni, cuore, cistifellea, fegato, prostata, utero, ovaie, umor acqueo, saliva, secrezione bronchiale, tessuto osseo, bile, tessuto adiposo, liquido pleurico, liquido sinoviale e liquido ascitico).

La Cefuroxima passa nel latte, attraversa facilmente la placenta e, in caso di infiammazione delle meningi, la barriera ematoencefalica.

Escrezione: Il prodotto non viene metabolizzato nell'organismo e viene eliminato in forma attiva dal rene, sia per filtrazione glomerulare, sia per secrezione tubolare. Il recupero urinario dopo 6-12 ore è pari al 70%-90% della dose somministrata.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da germi Gram negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In dette infezioni il prodotto trova indicazione, in particolare: nei pazienti defedati e/o immunodepressi.

Controindicazioni.

Ipersensibilità agli antibiotici della classe delle cefalosporine.

Effetti indesiderati.

Come con le altre cefalosporine, reazioni indesiderabili saranno essenzialmente limitate a disturbi gastrointestinali e, occasionalmente, a fenomeni di ipersensibilità. La possibilità della comparsa di questi ultimi è maggiore in individui dotati di ipersensibilità ed in quelli con precedenti anamnestici di allergia, asma, febbre da fieno, orticaria.

In corso di terapia con Cefuroxima sono state segnalate le seguenti reazioni:

gastrointestinali: anoressia, glossite, nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, dolori addominali. Durante o dopo il trattamento con antibiotico si può sviluppare colite pseudomembranosa.

Allergiche: raramente lieve orticaria, rush cutaneo, prurito, febbre, artralgie.

Ematologiche: diminuzione della concentrazione della emoglobina e dell'ematocrito, eosinofilia transitoria. Occasionalmente neutropenia transitoria e leucopenia.

Epatiche: aumento transitorio delle transaminasi sieriche (SGOT, SGPT), della fosfatosi alcalina, di DH e della bilirubina.

Renali: transitorio aumento dell'azoto ureico ematico, della creatinina sierica e diminuzione della clearance della creatinina.

Locali: sono gli effetti indesiderati più frequenti. Si può avere dolore lieve, moderato e occasionalmente intenso nella sede di iniezione dopo somministrazione intramuscolare, e tromboflebite dopo somministrazione endovenosa.

Altre reazioni osservate sono state vertigini, senso di costrizione toracica, vaginite da Candida in rapporto anche con lo sviluppo di microorganismi non sensibili.

Speciali precauzioni per l'uso.

La Cefuroxima deve essere prescritta con cautela nei pazienti con precedenti di affezioni gastrointestinali, in particolare colite.

Sebbene la Cefuroxima causi raramente alterazioni della funzionalità renale, si raccomanda il controllo delle condizioni del rene durante la terapia, soprattutto nei pazienti gravi trattati con le dosi massime.

In caso di insufficienza renale, la posologia delle cefalosporine deve essere opportunamente ridotta sulla base delle prove di funzionalità renale.

L'uso contemporaneo di altri farmaci nefrotossici aumenta la tossicità renale e la funzione del rene va assiduamente controllata. L'uso prolungato di antibiotici può favorire lo sviluppo di microorganismi non sensibili. In tale evenienza adottare le opportune misure terapeutiche.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

La Cefuroxima passa nel latte materno, pertanto è consigliabile sospendere l'allattamento in caso di somministrazione del farmaco

Interazioni medicamentose ed altre.

In caso di somministrazione contemporanea o ravvicinata di farmaci nefrotossici (p. es. Kanamicina, streptomicina, neomicina, colistina, etc.) la funzione del rene deve essere assiduamente controllata.

Le cefalasporine vanno somministrate con cautela ai pazienti in trattamento con diuretici potenti (furosemide e acido etacrinico) poichè si sospetta che terapie di questo tipo possano danneggiare la funzionalità renale.

La somministrazione contemporanea di probenecid e Cefuroxima rallenta la secrezione tubulare di quest'ultima determinando concentrazioni plasmatiche di Cefuroxima più alte e più prolungate.

Posologia e modi di somministrazione.

Il prodotto va somministrato per via parenterale.

Dosaggio: varia in rapporto alla gravità del singolo caso e a giudizio del medico.

Via intramuscolare

Adulti: 1,5-3 g/die (2-4 somministrazioni).

Bambini: 30-100 mg/Kg/die (2-4 somministrazioni).

Via endovenosa

2-6 g/die.

Pazienti con funzionalità renale ridotta: in caso di insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min.) la posologia va adattata, come riportato nella seguente tabella.

Posologia di Cefuroxima negli adulti con insufficienza renale

Clearance Creatinina (ml/min)	Dose	Intervallo fra dosi
Maggiore di 20.	mg. 750-1,5 g	ogni 8 ore
tra 10 e 20	750 mg	ogni 12 ore
minore di 10	750 mg	ogni 24 ore (*)

(*) Poichè la Cefuroxima è dializzabile, i pazienti sottoposti ad emodialisi devono ricevere un'ulteriore dose alla fine della dialisi.

Sovradosaggio.

La Cefuroxima è dializzabile. In caso di sovradosaggio il farmaco può essere eliminato mediante trattamento emodialitico o dialisi peritoneale.

Avvertenze.

Prima di iniziare la terapia con la Cefuroxima, va fatta un'anamnesi accurata per determinare se il paziente abbia avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a cefalosporine, penicilline od altri farmaci.

Prove cliniche e di laboratorio hanno evidenziato parziale allergicità crociata fra penicilline e cefalosporine. Alcuni pazienti hanno presentato reazioni gravi (inclusa l'anafilassi) ad entrambi i farmaci.

La Cefuroxima va, quindi, somministrata con cautela ai pazienti sensibili alla penicillina. Gli antibiotici vanno somministrati con cautela ad ogni paziente che abbia presentato qualche forma di allergia, in particolare ai farmaci. In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antistaminici, corticosterodi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati segnalati con l'uso di cefalosporine (e di altri antibiotici a largo spettro). È importante prendere in considerazione queste diagnosi nei pazienti che presentano diarrea in conseguenza dell'uso di antibiotici.

Il trattamento con antibiotici a largo spettro altera la normale flora batterica del colon e cio, può consentire la crescita di clostridi. Alcuni studi hanno evidenziato che una delle cause principali di colite associata agli antibiotici è una tossina prodotta dal Clostridium difficile.

Casi lievi di colite si possono risolvere con la semplice interruzione della terapia. I casi di colite moderati e gravi vanno trattati con l'integrazione delle perdite di liquidi, elettroliti e proteine.

Se la colite non si risolve con l'interruzione della terapia o è grave, il trattamento di scelta per la colite pseudomembranosa da antibiotico, causata dal Clostridium difficile, è la vancomicina per via orale.

Bisogna anche valutare la possibilità di altre cause per la colite.

La somministrazione delle cefalosporine può interferire con alcune prove di laboratorio, causando pseudopositività della glicosuria con i metodi di Benedict Fehling e "Clinitest" ma non con i metodi enzimatici.

False positività del test di Coombs diretto sono state segnalate in corso di trattamento con cefalosporine.

Si può avere con il test al ferricianuro per il glucosio ematico una reazione falsamente negativa.

La cefalosporine di 3ª generazione, come altre betalattamine possono indurre resistenza microbica e tale evenienza è maggiore verso organismi opportuni, specialmente enterobactericacee e Pseudomonas, in soggetti immuno depressi e probabilmente, associando tra loro più betalattamine.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CICLOSPORINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche e tossicologiche.

La ciclosporina (nota anche come cyclosporin A) è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. Esso è un potente immunosoppressore che ha dimostrato di essere in grado di prolungare, negli animali, la sopravvivenza di trapianti allogenici quali: cute, cuore, reni, pancreas, midollo osseo, intestino tenue e polmone.

Nell'uomo la ciclosporina ha dato risultati positivi nei trapianti allogenici di rene, midollo osseo, fegato, cuore, cuore-polmone e pancreas.

Molteplici studi su animali hanno messo in evidenza che la ciclosporina inibisce lo sviluppo delle reazioni immunitarie mediate da cellule, comprendenti l'immunità da allotrapianti, le reazioni di ipersensibilità cutanea ritardata, l'encefalomielite sperimentale allergica, l'artrite da adiuvante di Freund, la reazione da trapianto verso ospite ("graft versus - host" reaction GVH) e la produzione di anticorpi dipendente dai linfociti T.

Essa inibisce inoltre sia la produzione che il rilascio di linfochine, tra cui l'interleuchina 2 o fattore crescita dei linfociti T (T cell growth factor, TCGF).

Dai dati sperimentali risulta che la ciclosporina blocca i linfociti quiescenti nella fase G_0 o all'inizio della fase G_1 del ciclo cellulare.

Tutti i dati disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile.

A differenza degli agenti citostatici la ciclosporina non deprime l'emopoiesi e non altera la funzione dei fagociti. I pazienti trattati con ciclosporina sono meno suscettibili alle infezioni rispetto a quelli che ricevono un altro trattamento immunosoppressivo.

Dati tossicologici Dl_{50} (95% limiti fiduciali		
	p.o.	
topo 107	2329	(1848-3020)
ratto 25 (22-29)	1480	(1105-1997)
coniglio 10	1000	

Negli studi di tossicità cronica condotti su diverse specie animali, solo dosi 6 volte superiori a quelle immunosoppressive hanno evidenziato effetti collaterali riproducibili e cioè: diminuzione di peso del timo, reazioni flogistiche alle gengive, irsutismo e, solamente nei ratti, segni reversibili di nefrotossicità ed epatotossicità.

Non si è osservato alcun segno mielotossico.

La sostanza non possiede potenziale carcinogenetico, non è embriotossica a dosaggio terapeutico e non è teratogena.

Farmacocinetica.

Dopo somministrazione orale il picco di concentrazione nel plasma viene raggiunto tra la 1ª e la 6ª ora.

La biodisponibilità assoluta della soluzione orale è del 20-50% (media 34%) in steady-state.

La ciclosporina si distribuisce in gran parte al di fuori del volume ematico. Nel sangue il 33-47% si trova nel plasma, 4,9% nei linfociti, 5-12% nei granulociti, 41,58% negli eritrociti. Nel plasma, la ciclosporina è legata per il 90% alle proteine, principalmente alle lipoproteine. La sostanza viene metabolizzata in larga misura dando luogo ad almeno 15 metaboliti. non vi è una sola via metabolica principale.

L'eliminazione avviene principalmente per via biliare, solo il 6% della dose orale è escreta con le urine e solo lo 0,1% è escreto attraverso le urine in forma immodificata. L'emivita nella fase di eliminazione dal sangue è di circa 19 ore indipendentemente dalla dose e dalla via di somministrazione.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

(1) Trapianto d'organo: La ciclosporina è indicata come immunosoppressore per la prevenzione del rigetto del trapianto. Può essere usato da solo o in associazione con basse dosi di corticosteroidi nella profilassi del rigetto d'organo nei trapianti allogenici di rene, fegato, cuore, cuore-polmone, polmone e pancreas.

Può essere usato anche nel trattamento del rigetto di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altri immunosoppressori.

(2) Trapianto di midollo osseo: La ciclosprina è indicata quale immunosoppressore nella prevenzione del rigetto del trapianto di midollo osseo e nella profilassi della "malattia trapianto verso ospite" (graft-versus-host-disease o GVHD).

Può essere usato anche nel trattamento della malattia da trapianto verso ospite.

Controindicazioni.

Ipersensibilità nota alla ciclosporina e/o all'olio di ricino poliossietilenato (vedere anche precauzioni).

Effetti indesiderati.

Gli effetti secondari sono solitamente di grado lieve o moderato e regrediscono in seguito alla riduzione del dosaggio. Durante la prima settimana di assunzione della soluzione orale il paziente può avvertire una sensazione soggettiva di bruciore alle mani ed ai piedi.

Gli effetti secondari più frequenti osservati in pazienti con trapianto d'organo sono: ipertricosi, tremore, insufficienza renale, ipertrofia gengivale disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito), parestesie, epatotossicità con ittero e citolisi. Linfomi. (0,5% vedi precauzioni).

Durante il trattamento con la ciclosporina si può verificare iperkaliemia; fino ad ora essa è stata di scarsa o nessuna rilevanza clinica. Può essere trattata con successo ed in alcuni casi è scomparsa spontaneamente.

Nella maggior parte dei pazienti con trapianto cardiaco e trattati con la ciclosporina si è osservato ipertensione.

Nei trapianti renali si è osservato solo una lieve differenza nell'incidenza di questo fenomeno tra i pazienti trattati con la ciclosporina e pazienti trattati con terapia convenzionale.

Nei pazienti con trapianto di midollo osseo gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono: tremore, disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito), insufficienza renale ed ipertricosi. In alcuni casi si è osservato anche edema facciale.

Raramente è stata osservata, principalmente nei bambini, la concomitanza di ipertensione, ritenzione idrica e convulsioni.

Speciali precauzioni per l'uso.

La ciclosporina deve essere usata solo da medici che abbiano esperienza di terapia immunosoppressiva e di trattamento di trapianto d'organo o di trapianto di midollo osseo.

I pazienti che ricevono ciclosporina devono essere seguiti da Centri con personale specializzato ed attrezzati con laboratori adatti e personale medico di supporto adeguato.

Il medico responsabile della terapia di mantenimento dovrebbe ricevere le informazioni complete necessarie per il monitoraggio del paziente.

Non deve essere somministrato in concomitanza con altri immunosoppressori eccetto che con corticosteroidi. Una immunosoppressione eccessiva può portare ad una aumentata suscettibilità alle infezioni e al possibile insorgere di linfomi.

La ciclosporina può determinare un aumento della creatininemia serica e dell'uremia. Queste modificazioni sono le complicazioni più frequenti e potenzialmente più serie del trattamento con ciclosporina, esse sono tuttavia dose-dipendenti e reversibili. Potrebbe determinare anche un aumento della bilirubinemia e degli enzimi epatici, anche queste modificazioni sono dose-dipendenti e reversibili.

È necessario quindi un controllo accurato di questi parametri e talvolta anche la riduzione di dosaggio.

Si raccomanda di mantenere i livelli ematici in "stato stazionario" di ciclosporina (determinati immediatamente prima di somministrare la dose successiva) nell'ambito di 250-1000 ng/ml (equivalenti a 50-200 ng/ml nel siero/plasma).

Il metodo RIA è sufficientemente adeguato per il monitoraggio clinico.

(Per ulteriori dettagli vedere le istruzioni allegate al Kit RIA).

È noto che l'impiego di una macchina per perfusione per un periodo di tempo superiore alle 24 ore ed un tempo di rianastomosi superiore ai 45 minuti possono avere un effetto rilevante sulla funzionalità del rene trapiantato nei pazienti trattati con ciclosporina.

Pare che entrambi questi fattori aumentino l'effetto nefrotossico nella ciclosporina.

Il concentrato per infusione endovenosa contiene olio di ricino poliossietilenato a cui sono stati attribuiti alcuni casi di reazione anafilattoide.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

La ciclosporina non è risultata teratogena negli animali.

La sicurezza del suo uso in gravidanza non è stata accertata. La ciclosporina passa nel latte materno. I bambini di madri in trattamento con ciclosporina non devono essere allattati al seno.

Interazioni medicamentose e altre.

Deve essere posta particolarmente attenzione nel somministrare la ciclosporina associata ad antibiotici o ad altri farmaci con effetti nefrotossici noti. È stato riportato che il trimetoprin, componente del cotrimoxazolo, quando somministrato in concomitanza con la ciclosporina causa un deterioramento reversibile della funzionalità renale.

È stato segnalato che il ketoconazolo, un antimicotico, e la cimetidina sono in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. Al contrario, fenitoina, rifampicina e isoniazide possono diminuire le concentrazioni sieriche od ematiche della ciclosporina. Analogamente anche la somministrazione endovenosa (ma non l'orale) di sulfadimidina, di trimetoprim e di anfotericina B induce una marcata riduzione dei livelli sierici di ciclosporina.

Si raccomanda, quindi, di evitare di somministrare la ciclosporina contemporaneamente a questi farmaci.

In situazioni in cui è inevitabile la somministrazione contemporanea, si raccomanda vivamente un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di ciclosporina con un adeguamento posologico appropriato.

I chelanti del fosforo diminuiscono l'assorbimento intestinale del medicamento.

Posologie e modo di somministrazione.

1) Trapianto d'organo: La dose iniziale di ciclosporina in soluzione orale deve essere data 4-12 ore prima dell'intervento in dose singola di 14-17,5 mg/Kg/die. Come regola generale la medesima dose giornaliera deve essere somministrata anche dopo l'intervento per una o due settimane; ridurre poi la dose giornaliera di circa 2 mg/Kg/die ogni mese fino a raggiungere una dose di mantenimento di 6-8 mg/Kg/die.

In molti casi il dosaggio viene gradualmente modificato al fine di ottenere livelli ematici, misurati in stato stazionario, nel range desiderato di 250-1000 ng/ml (equivalenti a 50-200 ng/ml nel siero plasma) determinati con metodo RIA (v. nella sezione "Precauzioni" per il monitoraggio della ciclosporina).

Seguendo queste istruzioni molto difficilmente si possono verificare casi di sovradosaggio. Per alcuni pazienti, la dose necessaria di ciclosporina, somministrata in associazione a corticosteroidi, è risultata essere inferiore a 5 mg/Kg/die dopo un mese dal trapianto.

La dose giornaliera può essere somministrata in una sola volta o in 2 somministrazioni refratte. La dose di soluzione orale è da diluire in latte, cioccolata o succhi di frutta immediatamente prima dell'assunzione.

La ciclosporina concentrata per infusione endovenosa può essere usata solo in caso di intolleranza gastroenterica tale da compromettere l'assorbimento della soluzione orale della sostanza oppure in sostituzione della stessa fin dall'inizio della terapia. In quest'ultimo caso si consiglia di passare alla soluzione orale non appena possibile dopo l'intervento. La dose consigliata di soluzione concentrata per infusione lenta è pari a un terzo della dose orale.

Diluire da 1:20 a 1:100 il contenuto della fiale in soluzione fisiologica o glucosata al 5%, subito prima dell'uso e somministrare per infusione endovenosa lenta in 2-6 ore. Il trattamento iniettivo deve essere il più breve possibile e limitato strettamente alle condizioni indicate.

2) Trapianto di midollo osseo: La dose iniziale di ciclosporina deve essere somministrata il giorno precedente quello del trapianto.

Nella maggior parte dei casi si preferisce usare il concentrato per infusione endovenosa per la dose iniziale e nel periodo immediatamente susseguente il trapianto, per una durata non superiore alle due settimane, prima di iniziare la terapia di mantenimento.

Il dosaggio raccomandato è di 3-5 mg/Kg/die per infusione endovenosa lenta. Diluire da 1:2: a 1:100 il contenuto della fiala in soluzione fisiologica o glucosata al 5% e somministrare per infusione endovenosa lenta in 2-6 ore.

L'infusione intravenosa può essere usata anche in caso di intolleranza gastroenterica tale da compromettere l'assorbimento della soluzione orale. La dose consigliata in questo caso, è pari ad un terzo della dose orale.

La ciclosporina in soluzione orale può essere usata anche dall'inizio del trattamento, nel qual caso la dose consigliata è di 12.5-15 mg/Kg/die per circa 5 giorni.

Si continua poi la terapia con 12.5 mg/Kg/die di soluzione orale per almeno 3-6 mesi (preferibilmente 6 mesi) prima di ridurla gradatamente fino alla sospensione del trattamento.

Talvolta ciò è possibile solo dopo un anno.

In alcuni pazienti, alla sospensione di ciclosporina può instaurarsi GVHD. In questo caso si ottiene generalmente una risposta positiva con la risomministrazione di ciclosporina (a bassa dosi se la GVHD è di tipo cronico lieve). La dose giornaliera può essere somministrata in una sola volta o in 2 somministrazioni refratte. La soluzione orale è da diluire in latte, cioccolata o succhi di frutta immediatamente prima dell'assunzione.

Trattamento della malattia da trapianto verso ospite (GVHD).

Si consiglia una dose singola giornaliera di 3-5 mg/Kg/die per via endovenosa. Continuare questa posologia finchè il paziente può passare alla soluzione orale. Appena possibile il paziente dovrebbe passare alla terapia per via orale ad una posologia pari a 3 volte quella endovenosa.

Se si utilizza la soluzione orale sin dall'inizio si consiglia la posologia di 12.5-15 mg/Kg/die.

Continuare questa posologia per 50 giorni e poi ridurre la dose del 5% ogni settimana fino a raggiungere i 2 mg/Kg/die. Si può, poi, sospendere il farmaco. Se la soluzione orale non è tollerata passare alla via endovenosa in un unica sominîstrazione ad una dose pari ad un terzo della dose orale.

Nota.

Le esperienze con ciclosporina nei bambini sono limitate; i bambini di età superiore ad 1 anno hanno ricevuto la sostanza secondo le posologie standard senza problemi particolari.

Sovradosaggio.

L'esperienza di trattamento di casi di sovradosaggio è tuttora scarsa. In tutti i casi si consiglia un trattamento sintomatico e misure generali di supporto.

È di aiuto provocare il vomito se la sostanza è stata assunta da poche ore; possono verificarsi segni di nefrotossicità che dovrebbero regredire alla sospensione della terapia.

La ciclosporina è poco dializzabile e non viene ben depurata da filtri a carbone dell'emoperfusione.

Avvertenze.

Rispettare rigorosamente la posologia prescritta dal medico. In caso di infezioni intercorrenti anche banali (raffredore, influenza etc.) avvertire immediatamente il medico.

Non tralasciare di effettuare i controlli di laboratorio periodici prescritti dal medico.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Soluzione orale: vendita su presentazione di ricetta medica non ripetibile.

Fiale per infusione: utilizzo prevalentemente ospedaliero.

Principio attivo: CIMETIDINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La Cimetidina è un'antagonista dei recettori istaminici H_2 che inibisce la secrezione gastrica, sia basale che indotta, riducendo la produzione cloridropeptica.

Viene bene assorbita sia per via orale che per via parenterale, ed è in grado di raggiungere rapidamente i vari tessuti. Le punte massime di concentrazione plasmatica si verificano tra 60 e 90 minuti dalla ingestione di una dose orale. L'emivita è di circa due ore. L'andamento dei tassi ematici è concordante con l'intensità e la durata dell'inibizione della secrezione acida gastrica (tale effetto perdura per circa 4 ore).

Alcuni studi condotti sugli animali dimostrano che la Cimetidina attraversa il filtro placentare e passa nel latte materno.

La Cimetidina è metabolizzata nel fegato; viene eliminata rapidamente per via renale. Nelle 24 ore successive all'ingestione di una dose singola, si ritrova nelle urine circa il 50% della sostanza. Dopo somministrazione per via parenterale (i.v.) l'80-90% della sostanza viene escreta nelle urine entro 24 ore; il 50-73% immodificata, il resto sotto forma di metaboliti.

La biodisponibilità per via orale è circa il 70% di quella che si ottiene per via endovenosa.

Tossicologia.

DL_{50} - topo (os) 2450 mg/Kg; topo (e.v.) 143 mg/Kg; topo (i.p.) 459 mg/Kg; ratto (os) 4920 mg/Kg; ratto (e.v.) 112 mg/Kg; cane (os) 2000 mg/Kg.

Tossicità cronica.

Fino alla dose di 200 mg/Kg, largamente eccedente quella consigliata in terapia, la Cimetidina risulta ben tollerata per somministrazione orale ripetuta per 6 mesi nel ratto e per 4 mesi nel mini-pig. Alla dose di 500 mg/Kg per 6 mesi nel ratto la Cimetidina provoca invece manifestazione di intolleranza con modesti sintomi di compromissione della funzionalità epatica e renale e parziale compromissione della spermatogenesi.

Tossicità fetale.

Fino alla dose di 300 mg/Kg somministrata per via orale, durante la fase organogenetica dello sviluppo fetale, la Cimetidina non influisce sfavorevolmente sull'andamento della gravidanza, sulla fertilità e sull'embriogenesi del ratto e del coniglio.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ulcera duodenale e ulcera gastrica benigna, ulcerazioni ricorrenti e del moncone, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison, emorragie da ulcera e da erosioni della mucosa del tratto gastrointestinale. la Cimetidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite cronica ipertrofica o la duodenite quando associata ad ipersecrezione acida.

Controindicazioni.

Ipersensibilità già nota alla Cimetidina.

Effetti indesiderati.

Possono verificarsi disturbi a carico del sistema nervoso centrale (confusione mentale, agitazione, psicosi, depressione, ansia, allucinazione, disorientamento, convulsioni del tipo grande male) soprattutto con dosi elevate in pazienti con ridotta funzionalità renale o di età avanzata.

In alcuni pazienti sono stati notati febbre, diarrea, artralgie e mialgie, vertigini, eruzioni cutanee su base allergica; bradicardia, extrasistoli atriali e ventricolari, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, (tutti disturbi cardiaci rari e che si verificano dopo somministrazione per via i.v.); rare alterazioni reversibili della funzionalità epatica, epatite colostatica e pancreatite.

È stata anche osservata ginecomastia senza peraltro che si evidenziasse alcuna disfunzione endocrina.

In pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison, trattati con Cimetidina ad alte dosi per un periodo medio di almeno 12 mesi, è stata riferita impotenza reversibile.

Da studi, peraltro, a lungo termine in pazienti trattati con una singola dose al giorno, serale, l'incidenza di impotenza reversibile non ha rivelato differenze significative rispetto al gruppo di controllo.

Alopecia reversibile è stato segnalata, seppure raramente.

Sono stati segnalati in alcuni casi modesti incrementi della creatinina e delle transaminasi sieriche che tendono peraltro a normalizzarsi nel corso del trattamento, nonchè leucopenia e neutropenia transitoria; in pochi rari casi trombocitopenia ed anemia aplastica.

Speciali precauzioni d'uso.

Prima di iniziare il trattamento con Cimetidina, il paziente deve essere sottoposto a tutte le indagini diagnostiche necessarie per precisare le indicazioni terapeutiche ed escludere eventuali controindicazioni; in particolare è opportuno verificare l'assenza di lesioni neoplastiche dello stomaco perchè la remissione della sintomatologia dolorosa provocata dal farmaco può portare ritardi nella diagnosi. Specialmente durante l'uso prolungato di preparati a base di Cimetidina deve essere esercitato un controllo medico rigoroso sugli effetti terapeutici o collaterali riscontrati.

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco, sia durante il trattamento di mantenimento a lungo termine a dosaggio inferiore a quello pieno.

La Cimetidina può essere somministrata anche in caso di insufficienza renale, ma le dosi devono essere opportunamente ridotte 200 mg ogni 12 ore costituiscono in genere una posologia adeguata. La Cimetidina può essere rimossa dall'organismo per emodialisi

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

In caso di gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento somministrare solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Uso in pediatria.

L'esperienza clinica dell'uso della Cimetidina nel campo pediatrico è limitata. Per questo la Cimetidina non deve essere somministrata a bambini di età inferiore a 16 anni, a meno che il medico non decida diversamente in base alla valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Interazioni medicamentose.

La Cimetidina è compatibile con le soluzioni di elettroliti e di destrosio comunemente usate per fleboclisi. La Cimetidina può prolungare l'effetto del Warfarin. In pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti orali che ricevevano contemporaneneamente Cimetidina è stato osservato un aumento del tempo di protrombina. Pertanto è bene tenere questi pazienti sotto controllo e ridurre, se del caso, la dose di anticoagulante durante il trattamento con Cimetidina.

La Cimetidina può prolungare l'effetto della fenitoina, della teofillina, della lidocaina e dei farmaci betabloccanti.

È stata riportata agranulocitosi in pazienti trattati contemporaneamente con Cimetidina ed antimetaboliti o alkilanti o altri farmaci favorenti l'instaurarsi di neutropenia.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: Negli adulti il dosaggio è compreso fra 800 mg e 2 g al giorno. La Cimetidina può essere somministrata per via orale, per iniezione endovenosa lenta o intramuscolare o per infusione venosa.

Via orale: La dose abituale di Cimetidina, efficace nella maggior parte delle indicazioni, è di una compressa da 200 mg tre volte al giorno durante i pasti più due compresse da 200 mg al momento di coricarsi (1 g al dì) per il controllo della secrezione notturna.

Nei casi di ulcera duodenale si è dimostrata altrettanto efficace la dose di 2 compresse da 400 mg in un'unica assunzione, di Cimetidina alla sera prima di coricarsi o di una compressa da 400 mg di Cimetidina al mattino ed una alla sera prima di coricarsi (800 mg al giorno). Nell'ulcera duodenale, nell'ulcera gastrica benigna, nelle ulcere recidivanti postoperatorie il trattamento deve essere continuato per almeno quattro settimane anche se la sintomatologia dolorosa scompare più rapidamente.

Se il miglioramento della sintomatologia si rilevasse insoddisfacente, la dose può essere aumentata sino ad una compressa da 400 mg 3 o 4 volte al giorno (1,2-1,6 g al dì). Nell'esofagite peptica può rendersi necessaria sin dall'inizio, e per 4-8 settimane, la dose di una compressa da 400 mg quattro volte al giorno (1,6 g al dì). Nella sindrome di Zollinger-Ellison e in altri casi di secrezione gastrica molto elevata la dose può essere aumentata sino ad una compressa da 400 mg tre volte al giorno durante i pasti più due compresse da 400 mg alla sera (2 g al dì). Nelle emorragie da ulcera o da erosioni della mucosa del tratto gastrointestinale superiore o nei pazienti ad alto rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore la dose abituale di 1 g al giorno è di solito sufficiente, ma in caso di necessità può essere aumentata fino a una compressa da 400 mg quattro volte al giorno (1,6 g al dì). I pazienti affetti da insufficienza epatica che presentino rischio di emorragia, possono essere trattati con la dose di 1 g al giorno.

Via parenterale: la Cimetidina può essere somministrata in caso di necessità anche per via parenterale. Per iniezione endovenosa o intramuscolare la dose è normalmente di 200 mg.

Le iniezioni possono essere ripetute a intervalli di 4 o 6 ore, fino ad un massimo di 2 g al giorno. L'iniezione endovenosa deve essere praticata molto lentamente. Per infusione endovenosa la dose è normalmente di 200 mg per due ore (100 mg/ora) e può essere ripetuta ad intervalli di 4 o 6 ore. La velocità massima di infusione non dovrà superare i 150 mg/ora (o 2 mg/Kg/ora). Può essere adottata una infusione endovenosa continua; la quantità media di infusione non supererà normalmente i due grammi al giorno. Appena possibile la somministrazione parenterale sarà sostituita con quella orale.

Terapia di prevenzione delle recidive: nei pazienti nei quali è desiderabile prolungare la riduzione della secrezione gastrica può essere adottata una posologia di prevenzione delle recidive con dose di mantenimento.

Il trattamento dovrebbe essere continuato nei pazienti con tendenza alla recidiva degli episodi ulcerosi. Nei casi che hanno risposto al trattamento con la dose piena, la posologia può essere ridotta a una compressa (o una bustina) da 400 mg la sera o a una compressa (o una bustina) da 400 mg mattino e sera.

Bambini: nei bambini la Cimetidina sarà utilizzata soltanto quando l'inibizione della secrezione gastrica è considerata essenziale. La Cimetidina può essere somministrata per via orale o parenterale in dosi da 20 a 40 mg per chilo di peso e per giorno, in 4 o più somministrazioni.

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio instaurare terapia sintomatica e di supporto tenendo presente che, in tutte le specie animali, la dose che provoca grave tossicità acuta è molto alta; ulteriori studi su animali hanno indicato che può essere utile, in caso di intossicazione acuta, la respirazione artificiale e che la tachicardia può essere controllata con somministrazione di beta-bloccanti.

Avvertenze.

Si raccomanda di usare cautela nel prescrivere la Cimetidina a pazienti con alterazione della funzionalità epatica dal momento che alterazioni reversibili di quest'ultima sono state messe in relazione alla somministrazione di Cimetidina e l'eliminazione della Cimetidina può essere compromessa nei pazienti con preesistente alterazione della funzionalità epatica.

In considerazione del particolare meccanismo d'azione della sostanza la scomparsa dei sintomi può non essere immediata per cui si consiglia di tenere a disposizione, durante i primi giorni di trattamento, un comune antiacido. Si consiglia l'uso delle fiale endovenose solo quando il trattamento per via orale non può essere effettuato; non appena lo permettano le condizioni del paziente, passare al trattamento per via orale. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di operare sulle macchine o comunque svolgere attività che richiedono pronta vigilanza.

Eventuale tabella di appartenenza secondo lo legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CINOXACINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La cinexacina è un agente antimicrobico sintetico, la cui formula chimica è la seguente: 1-etil-1, 4-deidro-4-oxo (1,3) doxolo (4,5-g) cinnolin-3-carbossilico.

La cinoxacina è attiva in vitro contro E. Coli, Protus mirabilis, Pr. morganii e Proteus vulgaris, Enterobacter sp., Citrobacter sp.

Inoltre è attiva sul 50% dei ceppi di Proteus rettgeri, di Providencia sp. e di Serratia sp. Le prove in vitro dimostrano che la cinoxacina possiede un'attività battericida e agisce inibendo la sintesi del DNA.

La cinoxacina mantiene inalterata la propria attività entro i valori del pH urinario.

Tossicologia.

La DL_{50} della cinoxacina somministrata per via orale nel topo e nel ratto è in media di 1.686 mg e 5.131 mg/Kg rispettivamente. La cinoxacina ha dimostrato anche un bassissimo grado di tossicità nelle prove di tossicità subacuta e cronica nel ratto, topo, cane e nella scimmia. Gli studi sulla riproduzione e di teratologia non hanno evidenziato tossicità fetale o teratogenicità della cinoxacina nel topo, coniglio e ratto. la cinoxacina non è mutagena.

Come gli altri farmaci della stessa classe la cinoxacina provoca artropatia negli animali in età immatura, per cui non è indicata in gravidanza e nei bambini.

È stata osservata cristalluria nella scimmia (Rhesus) alla posologia di 50 mg/Kg/die non riscontrata nell'uomo alle posologie abituali.

Farmacocinetica.

La cinoxacina, dopo somministrazione orale, viene rapidamente e quasi completamente assorbita. La presenza del cibo non modifica l'assorbimento della cinoxacina. I livelli sierici massimi dopo una dose di 500 mg sono stati raggiunti in una-due ore, con concentrazioni di 15 mcg/ml. L'emivita sierica è di 1-1,5 ore.

L'escrezione della cinoxacina avviene prevalentemente per via renale. Dopo 24 ore dalla somministrazione di 500 mg di cinoxacina, il 97% della dose è eliminato per via urinaria.

Le concentrazioni medie urinarie dopo una dose di 500 mg sono state di circa 300 mcg/ml nelle prime quattro ore e di 100 mcg/ml nelle seconde quattro ore.

La cinoxacina raggiunge concentrazioni pari al 10% dei livelli sierici nel tessuto prostatico e di circa il 60% nel tessuto renale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento delle infezioni acute, croniche o ricorrenti delle alte e basse vie urinarie, sostenute da germi sensibili.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale al farmaco, gravidanza, durante l'allattamento.

Effetti indesiderati.

Sono in genere di lieve entità. Sono stati riportati episodi di nausea, anoressia, vomito, crampi addominali e diarrea, fenomeni di ipersensibilità cutanei e mucosi, cefalea, vertigini, insonnia, formicolii, bruciore perianale, fotofobia e tinnitus. occasinalmente sono state osservate variazioni transitorie delle transaminasi sieriche dell'azotemia, della creatininemia, nonchè, raramente, della fosfatasi alcalina.

Speciali precauzioni per l'uso.

L'uso della cinoxacina è limitato ai soggetti adulti.

La cinocxacina non deve essere somministrata alle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento. Non deve essere somministrata ai bambini. la cinoxacina deve essere somministrata con cautela e sotto il diretto controllo del medico ai pazienti con ridotta funzionalità renale. Cautela è richiesta anche in presenza di insufficienza epatica.

Non deve essere somministrata a pazienti con grave insufficienza renale.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

La cinoxacina non deve essere somministrata alle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni medicamentose o con tests di laboratorio.

Posologie e modo di somministrazione per adulti e per bambini.

Nell'adulto con funzionalità renale normale la posologia è in media di 500 mg due volte al giorno, per 1-2 settimane, fino cioè a completa remissione della sintomatologia e negativizzazione del reperto.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In questa evenienza è indicata la lavanda gastrica eseguita possibilmente entro due ore dall'ingestione della cinoxacina. Nel caso in cui l'assorbimento si è già verificato, è consigliabile aumentare la somministrazione dei liquidi. È necessario mantenere sotto controllo le funzioni del sistema nervosa centrale, del rene e del fegato, al fine di prendere le opportune misure di supporto in caso di necessità.

Avvertenze.

La cinoxacina non deve essere somministrata durante la gravidanza nel periodo di allattamento, ed ai bambini.

L'uso della cinoxacina è raccomandato solo negli adulti.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CONCENTRATO DI COMPLESSO PROTROMBINICO PARZIALE UMANO DOSATO IN U.I. (Unità Internazionali) DI FATTORE II

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il preparato contiene i fattori II (protrombina), IX (Christmas) e X (Stuart-Prower).

Il preparato è ottenuto da plasma di donatori selezionati sui quali siano stati precedentemente eseguiti tutti i controlli atti ad accertarne la validità e la idoneità: alta attività di fattore IX nel plasma, assenza di malattie emotrasmissibili, tasso di SGPT inferiore a 15 U.I./l, ricerca negativa dell'antigene HBs mediante il test radioimmunologico (RIA).

Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dell'AIDS o di altri agenti patogeni correlabili all'uso del concentrato di complesso protombinico, può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del preparato ad un trattamento termico che non alteri l'efficacia, la tollerabilità e la stabilità del preparato stesso e che si dimostri efficace nella inattivazione sia di virus patogeni quali il citomegalovirus e il virus Herpes Simplex tipo 1, che di altri virus anche particolarmente resistenti.

Mediante un procedimento di purificazione e concentrazione dei fattori plasmatici della coagulazione II, IX e X, è possibile ottenere una concentrazione almeno 60 volte maggiore di quella del plasma fresco; in tal modo 1 mg di proteine del preparato contiene almeno 1 unità di fattore II (1 unità corrisponde all'attività di fattore II presente in 1 ml di pool di plasma naturale).

Il preparato, alle dosi e per la via di somministrazione consigliate in terapia umana, è praticamente sprovvisto di tossicità acuta sui comuni animali da laboratorio. I risultati degli esperimenti eseguiti nel topo, nel ratto e nel coniglio, evidenziano infatti come il preparato, anche a dosi molto elevate, non abbia provocato alcuna manifestazione tossica nè abbia dato luogo a letalità.

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento di tutte le insufficienze emostatiche legate a dèficit congenito o acquisito del complesso protrombinico parziale (fattori II, IX e X), quali:

epatopatie parenchimali con compromissione della sintesi o aumentato consumo dei fattori emocoagulativi;

prevenzione delle emorragie dopo biopsia epatica;

sindromi emorragiche neonatali, particolarmente nei prematuri, da carenza di fattori K-dipendenti, o conseguenti al trattamento con anticoagulanti nella madre;

trattamento correttivo della emostasi dopo somministrazione di anticoagulanti dicumarolici;

trattamento di preparazione negli interventi chirurgici in pazienti epatopatici.

Mediante l'infusione di adatte dosi del preparato è possibile ottenere un sufficiente aumento dei fattori II, IX, e X in circolo entro un breve periodo di tempo, e creare così le condizioni per una normale emostasi.

Controindicazioni.

Nessuna.

Effetti indesiderati.

I derivati plasmatici umani possono talvolta provocare qualsiasi tipo di forme allergiche, dalla lieve orticaria transitoria allo shoock anafilattoide.

In questi casi si consiglia di interrompere immediatamente la somministrazione.

Le reazioni allergiche devono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi. Lo shock anafilattoide dovrà essere trattato immediatamente con la terapia adeguata. Il polso e la pressione del sangue devono essere controllati ripetutamente. Si potrà somministrare destrosio al 5% in quei pazienti che mostrino tachicardia e/o ipotensione.

La somministrazione eccessivamente rapida può inoltre provocare, sia pure raramente, febbre transitoria, brividi, cefalea, rossore e formicolio.

La corretta applicazione delle modalità d'uso col rispetto delle avvertenze e precauzioni sono normalmente sufficiente a prevenire l'insorgere di complicazioni.

Speciali precauzioni d'uso.

Nei pazienti affetti da coagulopatie da consumo, la tendenza all'ipercoagulabilità dovrà essere corretta mediante la somministrazione di eparina prima della infusione del preparato.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) non esistono controindicazioni all'uso del preparato durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose.

Non esistono interazioni medicamentose con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

La posologia deve essere stabilita volta per volta a seconda dei risultati dei tests di laboratorio (tempo di protrombina per i fattori II e X, tempo di tromboplastina parziale per il fattore IX) che indicheranno i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione necessari per una emostasi efficace.

Si raccomanda la somministrazione di elevate dosi iniziali allo scopo di ottenere un rapido aumento dei fattori carenti nel plasma del paziente.

Tenendo conto del periodo di emivita in vivo dei fattori (fattore II: 50-60 ore, fattore IX: 12-30 ore, fattore X: 40-60 ore) si raccomanda di ripetere la somministrazione ad intervalli di 6-12 ore.

Il preparato deve essere somministrato per iniezione lenta in vena.

Il preparato ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

Il contenuto del flacone deve essere adoperato in un'unica somministrazione.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati, è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio.

Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dall'entità del dosaggio.

Avvertenze.

Malgrado le precauzioni il rischio di trasmissione di infezioni virali, sebbene minimizzato, non può essere completamente escluso.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Il preparato non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Il preparato non è soggetto alla legge n. 685/75.

Dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CONCENTRATO DI FATTORE VII UMANO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il concentrato di fattore VII umano viene preparato da un pool di plasma di donatori sani ed è reso stabile mediante liofilizzazione. Tutti i donatori il cui plasma viene usato per la preparazione vanno continuamente controllati per il livello delle SGPT e per l'assenza dell'antigene HBs.

Quei donatori che anche per una sola volta dimostrino un livello patologico di transaminasi o che risultino HBsAg positivi mediante il test RIA, devono esserre per sempre esclusi dal programma di donazione.

Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dell'AIDS o di altri agenti patogeni emotrasmissibili può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del prodotto ad un trattamento termico che non alteri l'efficacia, la tollerabilità e la stabilità del preparato e che si dimostri efficace nella inattivazione di virus patogeni, anche particolarmente resistenti.

Mediante opportuna purificazione e concentrazine del fattore VII è stata raggiunta una concentrazione di circa cento volte quella del plasma fresco per cui 1 mg di proteina contiene almeno 1 unità di fattore VII.

Il preparato, alle dosi e per la via di somministrazione consigliate in terapia umana, è praticamente sprovvisto di tossicità acuta sui comuni animali da laboratorio. I risultati degli esperimenti eseguiti nel topo, nel ratto e nel coniglio, evidenziano infatti come il preparato, anche a dosi molto elevate, non abbia provocato alcuna manifestazione tossica nè abbia dato luogo a letalità.

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana), il preparato segue il normale processo metabolico fisiologico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Il campo di applicazione del preparato comprende tutte le emorragie causate da disturbi congeniti o acquisti della coagulazione dovuti esclusivamente o in parte ad una carenza del fattore VII.

a) Disturbi congeniti della coagulazione con carenza di fattore VII.

I pazienti affetti da ipoproconvertinemia o aproconvertinemia (carenza del fattore VII) necessitano la sostituzione del fattore VII carente nelle seguenti condizioni:

emorragie spontanee o traumatiche
interventi chirurgici

b) Disturbi acquisiti della coagulazione con carenza di fattore VII.

Questi comprendono malattie epatiche acute croniche, come pure l'ingestione di anticoaulanti orali.

Per entrambi i gruppi possiamo riportare le seguenti indicazioni:

biopsia od interventi chirurgici
emorragie spontanee o traumatiche
coma epatico

Controindicazioni.

Nessuna.

Effetti indesiderati.

La terapia raramente comporta degli effetti collaterali. Si possono comunque verificare, sebbene molto raramente, le seguenti reazioni:

1) La somministrazione di plasmaderivati umani può provocare leggere forme di esantema come pure gravi reazioni anafilattoidi.

Qualora si manifestino ta.li reazioni, bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del preparato.

Le reazioni allergiche vengono controllate con glucocorticoidi o antistaminici. Le gravi reazioni anafilattoidi vengono trattate seguendo una normale schock-terapia.

2) Malgrado le precauzioni adottate nella scelta dei donatori, la trasmissione dell'epatite da siero omologo non può essere esclusa durante la somministrazione di frazioni plasmatiche ad attività coagulante.

3) L'impiego terapeutico di sangue intero o plasmaderivati può provacare la comparsa in circolo di un inibitore. Il momento della formazione di un tale inibitore non è prevedibile e non dipende nè dalla quantità del preparato plasmatico somministrato nè dalla frequenza delle somministrazioni. Secondo le esperienze attuali i corticosteroidi o le sostanze immuno-soppressive non mostrano apprezzabile efficacia verso la formazione di tali inibitori.

Speciali precauzioni d'uso.

Nessuna.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) non esistono controidicazioni all'uso del preparato durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose.

Non esistono interazioni medicamentase con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Il dosaggio può essere suggerito soltanto in linea generale. Esso infatti dipende dalla gravità del difetto coagulatorio, dalla gravità del danno tissutale traumatico od emorragico, come pure dal grado dell'intervento chirurgico programmato.

In linea di massima per calcolare la dose necessaria per determinati aumenti di attività si può utilizzare il seguente parametro:

$$\frac{\text{\% aumento di attività desiderato} \times \text{Kg peso corporeo}}{1,5} = \text{Dose di mantenimento di unità di fattore VII}$$

La terapia sostitutiva di mantenimento deve essere potratta in modo costante fino all'assorbimento completo dell'emorragia tissutale o fino alla guarigione completa delle ferite. Essa deve essere controllata mediante la ripetuta esecuzione dei test della coagulazione.

Nel caso di pazienti che devono sottoporsi ad una biopsia o ad un intervento chirurgico, il livello di fattore VII deve essere elevato al 50% per alcuni giorni. Questo si può controllare mediante il tempo di tromboplastina (test di Quick) o con il Normotest.

Il preparato deve essere somministrato per iniezione endovenosa.

Il preparato deve essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati, è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio. Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dell'entità del dosaggio.

Avvertenze.

Malgrado le precauzioni il rischio di trasmissione di infezioni virali, sebbene minimizzato, non può essere completamente escluso.

Effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Il preparato non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Il preparato non è soggetto alla legge n. 685/75.

Dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: FATTORE ANTIEMOFILICO A UMANO (Fattore VIII)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il concentrato stabile, purificato, liofilizzato, di fattore antiemofilico umano (Fattore VIII, AHF, AHG) è destinato al trattamento della emofilia classica (emofila A) e di tutte le altre sindromi da deficenza di Fattore VIII. Il prodotto è preparato per purificazione della frazione insolubile, crioprecipitato, ottenuto da plasma umano fresco congelato. Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dall'AIDS o di altri agenti patogeni, che possono essere correlati all'uso dei concentrati di fattore antiemofilico, può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del prodotto ad un trattamento termico che non alteri l'efficacia, la tollerabilità e la stabilità del prodotto e che si dimostri efficace nella inattivazione sia di virus patogeni, quali il citomegalovirus e il virus Herpes Simplex tipo I, che di altri virus anche particolarmente resistenti.

Ciascun lotto deve, inoltre, essere controllato e risultare negativo per la presenza dell'HBsAg mediante test radioimmunologico (RIA). L'emofilia A è una malattia ereditaria caratterizzata da attività insufficiente di un fattore coagulante specifico del plasma: il fattore VIII (essenziale per la conversione della protrombina a trombina). In individui affetti da questa malattia, il ridotto livello di attività di Fattore VIII può essere sufficiente acchè una emorragia possa sopravvenire spontaneamente o dopo un minimo trauma. Gli interventi chirurgici su tali individui di Fattore VIII può temporaneamente correggere il difetto di coagulazione di questi pazienti.

L'infusione di Fattore VIII determina un aumento istantaneo dell'attività coagulante, salvo a diminuire rapidamente in un primo tempo e più lentamente in seguito specialmente in casi di somministrazioni intervallate in lunghi periodi di tempo.

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana), il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.

Studi clinici in pazienti emofilici hanno dimostrato una emitiva biologica di circa 9-11 ore.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento e prevenzione delle sindromi emorragiche legate ad accertata carenza o ridotta attività di Fattore VIII (emofilia A) e tutte le sindromi da carenza acquisita di Fattore VIII.

Controindicazioni.

Non sono conosciute controindicazioni specifiche all'uso del concentrato di Fattore VIII antiemofilico umano.

Effetti indesiderati.

Sebbene rari e di lieve entità, possono tuttavia verificarsi reazioni allergiche, quali brividi, ipertermia e reazioni di ipersensibilità In questi casi la somministrazione del prodotto deve essere sospesa fino alla scomparsa dei sintomi.

Altri effetti indesiderati comprendono cefalea, tachicardia, parestesie, nausea, vomito, ipotensione, obnubilamento o perdita della conoscenza, disturbi della vista, raramente ittero, la cui incidenza è direttamente correlata alle modalità di infusione.

Particolari precauzioni d'uso.

Il fattore antiemofilico umano, contiene anticorpi ematici gruppo-specifici (isoagglutinine anti-A e anti-B) naturalmente presenti nel sangue. Quando occorre somministrare dosi elevate o frequentemente ripetute di Fattore VIII in pazienti di gruppo sanguigno A, B o AB, esiste la possibilità di emolisi intravasale. Una terapia correttiva può includere l'uso di concentrati di Fattore VIII omogruppo.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine omologhe (di origine umana) non esistono controindicazioni all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono conosciute interazioni medicamentose con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Le dosi di Fattore VIII vanno adattate ad ogni singolo caso in dipendenza della gravità del quadro emorragico, della gravità della deficienza, del risultato clinico, dei dati di laboratorio (titolo di Fattore VIII) e del peso del paziente. La seguente formula permette di calcolare orientativamente il numero di unità necessarie per ottenere un determinato aumento percentuale di Fattore VIII in circolo:

Unità richieste = peso corporeo in Kg × aumento desiderato di Fattore VIII in % × 0,5

Si raccomanda di seguire il decorso della terapia con controlli del livello di Fattore VIII.

Profilassi di emorragie spontanee: Il livello di Fattore VIII richiesto per prevenire emorragie spontanee è approssimativamente il 5% del normale, mentre un livello del 30% è il minimo richiesto per l'emostasi in seguito a trauma ed intervento chirurgico. Emorragie lievi o primarie possono essere controllate con una singola dose di 10 U.I./Kg di peso. In pazienti con emartro precoce (lievi dolori, gonfiori minimi, eritema, infiammazioni e assenza o presenza di limitazioni articolari), se trattati prontamente, possono essere efficaci anche dosi minime.

Emorragie moderate e chirurgia minore: Per emorragie più serie e per interventi chirurgici minori il livello di Fattore VIII del paziente deve essere portato al 30-50% del normale per una coagulazione ottimale. Questa procedura richiede usualmente una dose iniziale di 15-25 U.I./Kg e, se è richiesta ulteriore terapia, una dose di mantenimento di 10-15 U.I./Kg ogni 8-12 ore.

Emorragie gravi: In pazienti con gravi emorragie o emorragie che coinvolgono strutture vitali (sistema nervoso centrale, spazi retrofaringei e retroperitoneali, membrana dell'ileopsoas) è conveniente aumentare il livello di Fattore VIII fino all'80-100% per raggiungere l'emostasi. Questa può essere raggiunta con una dose iniziale di 40-50 Unità/Kg ed una dose di mantenimento di 20-25 U.I./Kg ogni 8-12 ore.

Grandi interventi chirurgici: Nei grandi interventi chirurgici si raccomanda di somministrare un'ora prima dell'intervento una dose di Fattore VIII sufficiente ad aumentare il livello fino all'80-100% del normale. Si raccomanda di controllare il livello di Fattore VIII prima dell'intervento per accertarsi che sia raggiunto il livello desiderato. Una dose, non inferiore alla metà della dose iniziale, deve essere somministrata a distanza di 5 ore. Il livello di Fattore VIII deve essere mantenuto ad un minimo giornaliero di almeno il 30% per un periodo di cura di 10-14 giorni, a seconda della natura dell'intervento chirurgico.

Il prodotto ricostituito va iniettato quanto prima. Il prodotto deve essere somministrato unicamente per via endovenosa. Il contenuto del flacone deve essere adoperato in un'unica somministrazione.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati, è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio. Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dall'entità del dosaggio.

Avvertenze.

Quando è necessario ricorrere ad infusioni massive e ripetute con grande frequenza, si deve tener conto della possibilità di reazioni emolitiche minori per possibile presenza di alto titolo di isoagglutinine α o β nel preparato che potrebbero emolizzare emazie A o B del ricevente. I provvedimenti da porre in atto in tal caso sono quelli di comune prassi immunoematologica.

L'uso terapeutico di sangue intero o di concentrati di Fattore VIII può provocare la comparsa in circolo di un inibitore del Fattore VIII. È impossibile prevedere se e quando tale inibitore si manifesti; esso non dipende dalla quantità o dal tipo di Fattore somministrato o dalla frequenza delle infusioni.

Secondo le esperienze attuali i corticosteroidi e gli immunosoppressori non mostrano apprezzabile efficacia verso tali inibitori.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Il preparato non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Il preparato non è soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: FATTORE ANTIEMOFILICO B UMANO (Fattore IX)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il concentrato stabile, purificato, liofilizzato, della frazione plasmatica contenente Fattore IX (e Fattore II e X in equivalente proporzione fisiologica) è destinato a restaurare l'emostasi in pazienti con dèficit di tale fattore: 1 Unità di Fattore IX corrispondente approssimativamente alla attività presente in 1 ml di pool di plasma umano fresco. Un livello di Fattore IX minore del 5% del normale può portare ad emorragie spontanee, mentre per una emostasi soddisfacente, anche in caso di traumi o di interventi chirurgici, potranno essere richiesti livelli più alti del 20% del normale. Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dall'AIDS o di altri agenti patogeni, che possono essere correlati all'uso dei concentrati di fattore antiemofilico, può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del prodotto ad un trattamento termico che non ne alteri l'efficacia, la tollerabilità e la stabilità e che si dimostri efficace nella inattivazione sia di virus patogeni, quali il citomegalovirus e il virus Herpes Simplex tipo 1, che di altri virus anche particolarmente resistenti.

Ciascun lotto deve, inoltre, essere controllato e risultare negativo per la presenza dell'HBsAg mediante test radioimmunologico (RIA).

L'emitiva è compresa in un range di 12-30 ore. Ad una prima fase di rapida eliminazione dal circolo, probabilmente legata allo stabilirsi di un equilibrio intra-extra cellulare, ne segue una più lenta di normale metabolismo, da condiderarsi la reale emivita media del Fattore IX simministrato.

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana), il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

In tutti gli stati di carenza del Fattore IX della emocoagulazione (emofilia B, angioemofilia B); sia in caso di fatti emorragici in atto che per la terapia preventiva.

Controindicazioni.

Non usare il prodotto in caso di accertata epatopatia, in cui si ha il sospetto di coagulazione intravasale o di fibrinolisi.

Effetti indesiderati.

I derivati plasmatici umani possono talvolta provocare qualsiasi tipo di forme allergiche, dalla lieve orticaria trasitoria allo schok anafilattoide. In questi casi si consigli di interrompere immediatamente la somministrazione. Le reazioni allergiche devono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi. Lo schok anafilattoide dovrà essere trattato immediatamente con la terapia adeguata. Il polso e la pressione del sangue devono essere controllati ripetutamente. si potrà somministrare destrosio al 5% in quei pazienti che mostrino tachicardia e/o ipotensione. La somministrazione eccessivamente rapida può inoltre provocare, sia pure raramente, febbre transitoria, brividi, cefalea, rossore o formicolio. La corretta applicazione delle modalità d'uso con rispetto delle avvertenze e precauzioni sono normalmente sufficienti a prevenire l'insorgere di complicazioni.

Speciali precauzioni d'uso.

I pazienti che ricevono il Fattore IX in fase post-operatoria o con epatopatia nòta, dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione per i segni o sintomi di coagulazione intravascolare e trombosi. Se c'è il sospetto di una tale situazione e se non è possibile interrompere il trattamento, diminuire il dosaggio. Nel caso di disordini tromboemorragici in atto possono essere presi in considerazio una riduzione del dosaggio e un trattamento con eparina; la ricostituzione del Fattore IX con eparina in una concentrazi ıe da 2 a 5 Unità per ml può indurre, ma non eliminare, il rischio di insorgenza di trombosi.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine omologhe (di origine umana) non esistono controindicazioni all'uso del Fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'acido epsilon-aminocaproico non dovrebbe essere somministrato con il Fattore IX.

Un complesso di questo genere può incrementare il rischio di trombosi.

Posologia e modo di somministrazione.

È possibile proporre soltanto indicazioni generali poichè i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione necessari per una emostasi efficace variano da paziente a paziente ed a seconda delle condizioni cliniche.

La dose di Fattore IX richiesta per normalizzare l'emostati dipende, per ogni singolo caso, dalla gravità del quadro emorragico, dalla gravità della deficienza, dalla presenza di inibitori, dal risultato clinico, dai dati di laboratorio e dal peso del paziente. La seguente formula può essere usata per calcolare orientativamente il numero di unità necessarie per ottenere un determinato aumento percentuale di Fattore IX in circolo:

Unità di richieste = peso corporeo in Kg × aumento desiderato di Fattore IX in % × 0,8

Deve essere ricordato che solo dal 30 al 50% dell'attività del Fattore IX infuso può essere rilevato nel plasma dei pazienti con emofilia B immediatamente dopo la somministrazione e che non c'è nel recupero in vivo perdita dei Fattori II, VII e X.

Profilassi: Il trattamento ideale per una deficienza congenita accertata dei procoagulanti è la somministrazione profilattica. Un dosaggio da 10 a 20 U.I. per Kg di peso corporeo, una o due volte alla settimana può essere sufficiente per prevenire emorragie spontanee in pazienti con emofilia B. La dose di mantenimento dovrebbe essere adattata alle necessità individuali di ciascun paziente. Ulteriore Fattore IX dovrebbe essere somministrato quando un paziente in trattamento profilattico è sottoposto ad un trauma o ad un intervento chirurgico.

Dose di mantenimento: Il dosaggio di mantenimento dovrebbe essere somministrato in accordo alla risposta clinica e ai livelli di Fattore IX raggiunti. Tale dosaggio è in genere di circa 10-20 U.I. per Kg di peso corporeo al giorno.

Il prodotto deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. La velocità di somministrazione dovrebbe essere adottata secondo la risposta di ciascun singolo paziente. Comunque una velocità di circa 100 U.I./minuto è ben tollerata.

Al fine di controllare il trattamento il più esattamente possibile si consiglia di eseguire prove di controllo della coagulazione ad intervalli regolari: il tempo di protrombina è indicativo per i Fattori II e X, il tempo di tromboplastina parziale per il Fattore IX.

Il prodotto ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili va somministrato subito dopo la ricostituzione. Il contenuto del flacone deve essere adoperato in un'unica somministrazione.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati, è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio. Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dall'entità del dosaggio.

Avvertenze.

I pazienti che ricevono Fattore IX per periodi prolungati dovrebbero essere monitorati continuamente almeno per i livelli di Fattore II, IX e X. Il Fattore IX è ottenuto da plasma umano su cui la ricerca radioimmunologica di HBsAg ha dato esito negativo. Come è noto, però, questo esame non esclude in modo assoluto la presenza di virus dell'epatite e quindi l'eventualità di trasmissione della malattia.

L'uso terapeutico di sangue intero o di concentrati di fattori della coagulazione può provocare la comparsa in circolo di un inibitore. È impossibile prevedere se e quando tale inibitore si manifesti; esso non dipende dalla quantità o dal tipo di concentrato somministrato o dalla frequenza delle infusioni. Secondo le esperienze attuali i corticosteroidi e gli immunosoppressori non mostrano apprezzabile efficacia versi tali inibitori.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Preparato non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: INIBITORE DELLA C_1 ESTERASI (Concentrato Plasmatico Umano)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il Concentrato plasmatico umano di inibitore della C_1 esterasi viene prodotto da un pool di plasma di donatori selezionati, sottoposti regolarmente a rigidi controlli atti a garantire l'idoneità. Va inoltre eseguito il test radioimmunologico (RIA) per accertare l'assenza dell'antigene HB sia su ogni singola donazione che sul pool di plasma e sul prodotto finito.

Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dell'AIDS o di altri agenti patogeni emotrasmissibili può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del preparato ad un trattamento termico che non alteri l'efficacia, la tollerabilità del preparato e che si dimostri efficace nella inattivazione di virus patogeni, anche particolarmente resistenti.

I risultati degli esperimenti eseguiti sui comuni animali da laboratorio (topo, ratto e coniglio), evidenziano come il preparato, anche a dosi pro Kg nettamente superiori a quelle consigliate in terapia umana, risulti sprovvisto di tossicità acuta. Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana), il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Terapia dell'edema angioneurotico acuto ereditario. Profilassi a breve termine dell'edema angioneurotico ereditario. Trattamento a lungo termine di pazienti affetti da edema angioneurotico ereditario per i quali è controindicata la terapia ormonica (soprattutto nei bambini e nelle donne durante la gravidanza).

Controindicazioni.

Nessuna.

Effetti indesiderati.

Non sono mai stati osservati effetti indesiderati in seguito alla somministrazione del preparato. Tuttavia, come per tutti i prodotti plasmatici, possono manifestarsi alcune reazioni, sebbene assai rare ed in genere di lieve entità. Esse possone essere:

1) reazioni di tipo allergico, prevalentemente legate ad ipersensibilità del ricevente. Per il controllo di tali reazioni, dopo aver interrotto il trattamento, ricorrere alla somministrazione di corticosteroidi e/o antistaminici. La terapia delle reazioni più gravi è quella del trattamento dello schok;

2) inoltre, pur attuando tutti i più rigorosi controlli sul donatore, ricorrendo ai markers più attuali ed ai criteri clinici di sorveglianza periodica, nella infusione di derivati plasmatici deve essere sempre tenuta presente una quota di rischio di trasmissione dell'epatite da virus.

Speciali precauzioni d'uso.

Il preparato deve essere somministrato lentamente (non oltre 5 ml/min.) per via endovenosa.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine omologhe (di origine umana) non esistono controindicazioni all'uso del prodotto durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non esistono interazioni medicamentose con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Per il trattamento dell'attacco acuto di angioedema ereditario si consiglia la somministrazione (sia nell'adulto che nel bambino) di 1000/1500 U.P. (Unità Plasmatiche) del preparato. A seconda del quadro clinico, ripetere eventualmente tale dosaggio. In genere un livello ematico del 40% dell'inibitore del C_1 esterasi è sufficiente per evitare attacchi acuti. Si tenga presente a questo proposito che 1 U.P./Kg di peso corporeo del preparato determina un aumento del 2% del livello ematico dell'inibitore del C_1 esterasi.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati, è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio. Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dall'entità del dosaggio.

Avvertenze.

Il preparato deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.
Malgrado le precauzioni il rischio di trasmissione di infezioni virali, sebbene minimizzato, non può essere completamente escluso.

Effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Eventuale Tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Preparato non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: CONCENTRATO PLASMATICO UMANO DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTIVATO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il preparato riduce il tempo di tromboplastina parziale attivato di un plasma contenente l'inibitore del Fattore VIII. Viene preparato da plasma di donatori precedentemente controllati per l'assenza dell'antigene HBs con il metodo radio immunologico e per il livello delle SGPT. Quei donatori nei quali il test dell'antigene HBs risulti positivo devono essere esclusi per sempre dal programma di donazione.

Il rischio di trasmissione di epatiti virali, dell'AIDS o di altri agenti patogeni emotrasmissibili può essere drasticamente ridotto sottoponendo ciascun lotto del prodotto ad un trattamento termico che non alteri l'efficacia, la tollerabilità e la stabilità del preparato e che si dimostri efficace nella inattivazione di virus patogeni, anche particolarmente resistenti.

Il preparato, alle dosi e per la via di somministrazione consigliate in terapia umana, è praticamente sprovvisto di tossicità acuta sui comuni animali da laboratorio. I risultati degli esperimenti eseguiti nel topo, nel ratto e nel coniglio, evidenziano infatti come il preparato, anche a dosi molte elevate, non abbia provocato alcuna manifestazione tossica nè abbia dato luogo a letalità. Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana), il praparato segue il normale processo metabolico fisiologico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Il preparato è particolarmente indicato nel controllo degli episodi emorragici in soggetti con l'inibitore congenito od acquisito del Fattore VIII. Inoltre è indicato nel trattamento dei pazienti con inibitori del Fattore XIa.

Controindicazioni.

L'impiego del preparato è controindicato in pazienti affetti da coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Effetti indesiderati.

In certi casi la somministrazione del preparato ad alti dosaggi (200 unità/Kg ed oltre) ha provocato sintomi di CID. Al fine di evitare rischi di queste complicazioni si raccomanda di controllare con i test specifici tutti i pazienti che devono essere trattati. Si consiglia pertanto di verificare ripetutamente il numero dei trombociti, il fibrinogeno ed i prodotti di degradazione del fibrinogeno.

Occorre porgere particolare attenzione ad un eventuale allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato e del tempo di protrombina.

Nel caso che i sintomi di una CID vengano confermati dai tre tests sopra menzionati (diminuzione delle piastrine e del fibrinogeno, aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno), è necessario sospendere il trattamento.

I derivati plasmatici umani possono talvolta provocare qualsiasi tipo di forme allergiche, dalla lieve orticaria transitoria allo shock anafilattoide.

In questi casi si consiglia di interrompere immediatamente la somministrazione.

Le reazioni allergiche devono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi; lo shock anafilattoide dovrà essere immediatamente trattato con la terapia adeguata.

Nonostante le precauzioni adottate nella scelta dei donatori, ed i controlli effettuati sul pool di plasma e sul prodotto finito mediante test radioimmunologico (RIA), la somministrazione di frazioni plasmatiche può comportare un rischio di trasmissione di epatite virale.

La somministrazione del preparato può talvolta provocare delle reazioni anamnestiche con conseguente aumento del titolo dell'inibitore; in certi casi comunque si osserva anche una diminuzione. Generalmente il titolo rimane ad un livello costante.

Speciali precauzioni d'uso.

Il preparato deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa od infusione lenta (velocità massima di infusione 2 unità/Kg/minuto).

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) non esistono controindicazioni all'uso del preparato durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose.

Non esistono interazioni medicamentose con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

a) Pazienti con inibitore del fattore VIII:

I risultati clinici finora ottenuti nel trattamento di pazienti con inibitore del fattore VIII indicano che l'efficacia del preparato può variare entro certi limiti da paziente a paziente a causa del diverso titolo dell'inibitore e di altri fattori ancora sconosciuti. pertanto, pur non considerandola una regola generale, ad alti livelli di inibitore dovranno corrispondere alti dosaggi.

La determinazione del tempo di coagulazione del sangue intero secondo Lee White e/o il calcolo del valore «r» del tromboelastogramma costituisce un utile parametro per la ricerca della dosa più efficace e per il controllo della terapia.

È necessario distinguere le seguenti indicazioni:

episodi emorragici spontanei: si raccomanda la somministrazione da 60 a 100 unità/Kg di peso corporeo da ripetersi ad intervalli di 8-12 ore fino a completa guarigione della ferita o fino alla scomparsa dei dolori, arresto e riassorbimento della emorragia in caso di emorragie interne. Se, nonostante la somministrazione di una dose di 100 unità/Kg ad intervalli di 8 ore, non viene notato alcun vantaggio terapeutico, si raccomanda di associare la somministrazione di 40 unità/Kg di un concentrato di fattore VIII umano. La somministrazione del fattore VIII deve sempre seguire quella del preparato. Gli episodi emorragici trattati a domicilio possono essere controllati mediante somministrazione fino a 150 unità/Kg a seconda della gravità dell'emorragia. Un trattamento profilattico a domicilio può essere eseguito somministrando circa 30 unità/Kg di preparato tre volte la settimana seguite da circa 60 unità/Kg di concentrato di fattore VIII.

piccoli interventi chirurgici: si raccomanda di seguire lo stesso schema terapeutico riportato per le emorragie spontanee; comunque, occorre verificare l'effetto della terapia sostitutiva prima dell'intervento e, se necessario, aumentare la dose oppure decidere per il trattamento combinato con il concentrato di fattore VIII (40 unità/Kg). Il controllo dell'efficacia di questa terapia deve essere effettuato eseguendo il tempo di coagulazione del sangue intero secondo Lee White e determinando il valore «r» del tromboelastogramma. La terapia combinata con concentrato di fattore VIII permette anche di ridurre il tempo di tromboplastina parziale attivato fino ai valori normali. Inoltre, al fine di valutare in eventuale rischio di coagulazione intravascolare disseminata durante il trattamento si consiglia di controllare ripetutamente le piastrine, il fibrinogeno ed i prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP).

Prima di ogni somminisrazione del preparato in pazienti con inibitore del fattore VIII, si raccomanda di controllare il numero delle piastrine, poichè, secondo l'esperienza di alcuni autori (Bloom, Vermylen, Wennsley) la sua efficacia dipende dal numero normale dei trombociti. Se il numero delle piastrine risulta inferiore a 100.000/mm^3, prima del trattamento è necessario normalizzare questo parametro mediante somministrazione di concentrati piastrinici. A tale riguardo si deve sottolineare che la somministrazione di concentrati di fattori VIII di origine animale deprime il numero delle piastrine con conseguente inefficacia del preparato, qualora esso dovesse essere impiegato.

b) Pazienti con inibitore del fattore XIa:

Nella casistica finora raccolta il tempo di coagulazione cefalina è stato normalizzato in un paziente sul quale è stato eseguito un intervento di «bypass» aorto-coronarico mediante trattamento con circa 40 unità/Kg del preparato per alcuni giorni in un'unica somministrazione. Il controllo dell'efficacia e degli effetti collaterali deve essere effettuato con l'impiego degli stessi tests menzionati per i pazienti con inibitore del fattore VIII.

Il preparato deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

Sovradosaggio.

Il preparato, come tutti gli emoderivati di origine umana concentrati e purificati è ben tollerato anche a dosaggi elevati ed in genere non comporta rischio di effetti collaterali da iperdosaggio. Eventuali lievi reazioni sono da interpretare come imputabili al ricevente per probabile anomalo assetto proteico del suo plasma e possono verificarsi indipendentemente dall'entità del dosaggio.

Avvertenze.

Malgrado le precauzioni il rischio di trasmissione di infezioni virali, sebbene minimizzato, non può essere completamente escluso.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 685 del 22 dicembre 1975.

Non è soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: ETRETINATO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

È in grado di determinare una serie di modificazioni a carico della cute di soggetti affetti da gravi discheratosi. L'effetto complessivo si traduce in una modulazione della differenziazione cellulare epidermica. Sia l'azione diretta sui cheratinociti che sulle cellule immunocompetenti renderebbe gli elementi cutanei suscettibili di rispondere correttamente agli stimoli che ne regolano la maturazione e la riproduzione.

Proprietà tossicologiche.

La somministrazione orale o endoperitoneale di etretinato nel ratto, nel topo e nel cane ha determinato un basso grado di tossicità acuta. La DL_{50} presenta valori superiori a 4000 mg/Kg dopo somministrazione orale ed endoperitoneale nel topo, dopo somministrazione orale nel ratto e valori superiori a 1000 mg/Kg dopo somministrazione endoperitoneale nel ratto.

Somministrazioni ripetute possono provocare nell'animale decremento ponderale, eritema cutaneo, alopecia, secchezza delle mucose, ridotti livelli di emoglobina, moderata elevazione di transaminasi e trigliceridi, modificazioni a carico del sistema scheletrico che possono causare dolorabilità localizzata e fratture ricorrenti.

Tutte queste manifestazioni sono dose dipendenti e reversibili sospendendo la somministrazione.

L'etretinato è stato somministrato a topine, ratte e coniglie gravide. Sono state osservate lesioni nei feti a dosaggi di 2-4-8 mg/Kg di peso corporeo. Le alterazioni morfologiche più evidenti consistevano in anoftalmia, exencefalia, gnatoschisi, aplasia del rene e della coda, alterazioni scheletriche.

Il test di Ames, nonchè studi di spermatogenesi animali ed umana hanno escluso la possibilità che il composto determini aberrazioni cromosomiche e/o alterazioni del normale ciclo riproduttivo e differenziativo delle cellule germinali.

Elementi di Farmacocinetica.

Assorbito a livello enterico, compare nel sangue veicolato per l'85% da pre-beta e beta-lipoproteine, per il 15% da albumina e RBP (proteina legante il retinolo). In circolo compare pure il metabolita principale (l'acido carbossilico corrispondente), legato per il 33% a lipoproteine, per il 67% ad albumina e RBP.

In seguito a somministrazioni ripetute sia l'etretinato che il principale metabolita permangono a lungo in circolo. Un livello ematico pari a 20-50 ng/ml è stato rilevato a distanza di 140 giorni dalla conclusione di un ciclo terapeutico. Si ritiene perciò che una parte della dose somministrata venga immagazzinata in un compartimento profondo, forse a livello epatico, da cui verrebbe successivamente gradualmente liberata (emivita di eliminazione pari a 80-100 giorni).

Nelle feci si ritrova sia l'etretinato inalterato (che rappresenta la quota non assorbita dall'intestino, pari al 60% di una dose singola) che il beta-glucuronide del metabolita principale che, sintetizzato a livello epatico, ritorna nel lume intestinale con la bile.

Nelle urine sono presenti una serie di metaboliti a catena corta: 14 composti differenti sono stati fino ad ora identificati. La quota urinaria rappresenta circa il 20% della dose orale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Psoriasi grave in tutte le sue varietà, in particolare: psoriasi volgare in forma grave a causa della sua diffusione e/o localizzazione, psoriasi eritrodermica, psoriasi pustolosa localizzata o generalizzata.

Controindicazioni.

Gravidanza.

L'etretinato è teratogeno. Il suo impiego è quindi controindicato nelle donne in stato di gravidanza e in tutte quelle in età feconda.

In caso di una affezione molto grave o invalidante, ed in mancanza di una terapia alternativa, il medico potrà ugualmente prenderne in considerazione l'impiego nella donna in età feconda. Le seguenti precauzioni andranno comunque severamente osservate, ed il rischio dovrà venire attentamente valutato rispetto al vantaggio atteso:

1) ogni donna in età feconda sottoposta a terapia con etretinato dovrà assolutamente fare uso costante di un contraccettivo efficace durante tutto il trattamento e per almeno un anno dopo la fine del trattamento stesso;

2) l'uso continuo di contraccettivi efficaci dovrà essere attuato anche in caso di ripetizione della cura, indipendentemente dal tempo trascorso tra i due trattamenti, e continuato per un anno, dopo che la terapia è terminata;

3) se malgrado ciò durante il trattamento e nel corso dell'anno successivo, dovesse verificarsi una gravidanza, nel risulterebbe un elevato rischio di gravi malformazioni per il feto (per esempio exencefalia).

Prima di iniziare la terapia con etretinato il medico dovrà effettuare su ogni donna in età feconda gli esami idonei a depistare un possibile stato di gravidanza; sarà inoltre sua cura informare le pazienti, in modo chiaro ed esauriente, sulle misure precauzionali da prendere, sui rischi cui esse possono andare incontro e sulle eventuali conseguenze di una gravidanza iniziatasi sia durante il trattamento così come nei 12 mesi successivi all'interruzione.

È inoltre controindicato nell'insufficienza epatica e renale, nell'ipervitaminosi A e in caso di ipersensibilità verso il preparato.

Effetti indesiderati.

La terapia con l'etretinato determina, con elevata frequenza, la comparsa a breve distanza di una serie di effetti collaterali localizzati prevalentemente a livello cutaneo. Essi sono rappresentati da secchezza delle labbra, secchezza della mucosa orale, congiuntivale e nasale, con rare epistassi, desquamazione del palmo delle mani e della pianta dei piedi: fragilità ed assottigliamento epidermico, senso di intenso prurito o di bruciore, lesioni papulose e/o vescicolose sul viso, sulle braccia, sul dorso delle mani, sul torace. In alcuni casi può comparire alopecia. Tutti questi effetti collaterali sono reversibili e tendono ad attenuarsi e scomparire una volta terminato il ciclo terapeutico o intrapresa la fase di mantenimento. In alcuni soggetti sono state osservate modificazioni, transitorie e reversibili, di SGOT, SGPT, bilirubina, fosfatasi alcalina; sono stati descritti alcuni rari casi di epatite, probabilmente attribuibili all'uso del prodotto. Si sono osservati aumenti reversibili di trigliceridi, colesterolo e VLDL particolarmente in pazienti ad alto rischio (negli individui obesi, negli alcoolisti, nei diabetici e nei portatori di turbe del metabolismo lipidico). Sono stati, inoltre, riportati rari e generalmente transitori casi di nausea, cefalea, sonnolenza e anoressia.

Speciali precauzioni per l'uso.

È opportuno effettuare controlli della funzionalità epatica prima ed un mese dopo l'inizio della cura, e successivamente dopo 3 mesi. Se si sospetta epatotossicità la terapia sarà immediatamente interrotta.

Nei pazienti ad alto rischio (diabete, obesità, alcoolismo, turbe del metabolismo lipidico) è consigliabile un controllo del quadro lipidico (trigliceridi, colesterolo e lipoproteine) a distanza di un mese dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3 mesi.

Non sono note per il momento le conseguenze di una somministrazione di etretinato per tutta la vita, nè la sicurezza di impiego in presenza di insufficienza renale.

Non somministrare a persone il cui stato mentale non garantisca la necessaria collaborazione con il medico.

Se somministrato a bambini o adolescenti controllare la crescita staturo-ponderale ed ossea.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

La gravidanza costituisce una controindicazione assoluta all'assunzione del farmaco (vedi cap. «Controindicazioni»).

Interazioni medicamentose ed altre.

Lo studio dell'azione dell'etretinato sul legame proteico degli anticoagulanti cumarinici non ha messo in evidenza alcun effetto reciproco.

In caso di somministrazione contemporanea di etretinato e di fenitoina, occorre tener presente che l'etretinato scinde in parte la fenitoina dal legame proteico.

Non sono finora conosciute interazioni fra etretinato e altri farmaci (per esempio estrogeni, nel senso di un accresciuto rischio di epatotossicità).

Avvertenze.

Non influisce sui livelli ematici fisiologici della Vitamina A. Tuttavia è bene evitare la contemporanea terapia orale con Vitamia A per la possibile insorgenza di una ipervitaminosi A.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Posologia e modo di somministrazione.

Il trattamento andrà condotto sotto il controllo del medico specialista. Dato che vi sono differenze individuali nell'assorbimento e nel metabolismo dell'etretinato, occorre che la posologia venga adattata ad ogni paziente.

Adulti: si consiglia di iniziare con una dose giornaliera di mg 0,75-1 pro Kg di peso corporeo, suddiviso in due o tre somministrazioni, senza superare la dose di 75 mg al dì, per un periodo di 2-4 settimane. Successivamente la posologia verrà adattata al risultato terapeutico e alla tolleranza. In generale la dose di mg 0,3-0,6 pro Kg al giorno somministrata per altre 6-8 settimane dà un risultato terapeutico ottimale. Nei pazienti affetti da psoriasi la terapia potrà essere interrotta quando si sarà ottenuto un sufficiente miglioramento. In caso di recidiva la terapia potrà essere ripresa seguendo le stesse modalità.

Per il trattamento delle discheratosi congenite può essere stabilita una terapia di mantenimento con una dose minima attiva e ben tollerata di mg 0,25-0,5 pro Kg al giorno.

Anziani e bambini: la posologia è la stessa degli adulti. L'esperienza dimostra che la tolleranza verso l'etretinato è generalmente migliore nei bambini.

Trattamenti locali: i trattamenti locali abituali possono venire continuati durante la somministrazione dell'etretinato.

Sovradosaggio.

In caso di iperdosaggio acuto, la somministrazione del preparato deve venire sospesa immediatamente. Non occorrono altre misure, data la scarsa tossicità del farmaco.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono stati finora segnalati effetti del farmaco su tali attività.

Tabella di appartenenza secondo la legge 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

La vendita avviene su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: FAMOTIDINA

DATI FARMACOLOGICI: PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, FARMACOCINETICHE E TOSSICOLOGICHE.

La famotidina, è un potente antagonista del recettore H_2 dell'istamina. Ha un'azione rapida dopo somministrazione orale, ed alle dosi raccomandate ha una lunga durata d'azione (6 - 8 ore per la dose da 20 mg, più di 12 ore per la dose da 40 mg) ed è altamente efficace a concentrazioni ematiche relativamente basse. La durata d'azione, la concentrazione plasmatica ed il recupero urinario sono correlati alla dose.

La famotidina riduce il contenuto acido e pepsinico come pure il volume della secrezione gastrica basale, notturna e stimolata.

Farmacocinetica.

La famotidina segue le cinetiche lineari. Dopo somministrazione orale la famotidina è assorbita rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime dose-correlate si ottengono dopo 2 - 4 ore.

La biodisponibilità non è influenzata dalla presenza di cibo nello stomaco. Dosi ripetute non mostrano un accumulo del farmaco.

Nel plasma il legame con le proteine è relativamente basso (15 - 20%). L'emivita plasmatica dopo una singola dose orale o dosi multiple ripetute (per 5 giorni) è stata approssimativamente calcolata intorno alle 3,5 ore.

La metabolizzazione del farmaco avviene a livello epatico con formazione del metabolita sulfossido inattivo. Approssimativamente il 25 - 60% della dose orale viene escreta nelle urine. principalmente come farmaco immutato. Una piccola quantità può essere escreta come sulfossido.

Tossicologia.

La DL_{50} della famotidina in topi CD-1 e in ratti Sprague-Dawley supera i 5 g/Kg (per os) e i 400 mg/Kg per endovena.

Non è stato osservato nessun segno di effetti teratogenici, mutagenici o carcinogenici o alterazione della funzione riproduttiva.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna. Condizioni di ipersecrezione come la sindrome di Zollinger-Ellison. Prevenzione delle recidive dell'ulcera duodenale.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata alla famotidina.

Effetti secondari.

Gli effetti secondari ad oggi segnalati sono: diarrea, cefalea, e stanchezza. Altri effetti collaterali riscontrati con minor frequenza includono stipsi, secchezza delle fauci. nausea e/o vomito, rash cutaneo, disturbi gastrointestinali, distensione addominale, anoressia.

Particolari precauzioni d'uso.

Neoplasia gastrica: prima di iniziare la terapia con la famotidina si deve escludere la diagnosi di tumore maligno gastrico. La risposta sintomatica dell'ulcera gastrica alla terapia con famotidina non esclude la presenza di un tumore maligno gastrico.

Disfunzione renale o epatica: dato che la famotidina viene in parte metabolizzata a livello epatico e l'escrezione è principalmente renale, si deve usare cautela nel trattamento di pazienti con funzione epatica o renale compromessa. Se la clearance della creatinina scende a 30 ml/min o meno si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio.

Uso in gravidanza: la famotidina non è consigliata in gravidanza e deve essere prescritta solo se chiaramente necessaria. Prima di iniziare una terapia con famotidina in gravidanza, il medico dovrebbe valutare i potenziali benefici del farmaco contro possibili rischi che possono manifestarsi.

Allattamento: non è noto se la famotidina sia escreta nel latte materno. Per tale motivo le madri che allattano debbono sospendere o il farmaco o l'allattamento.

Uso pediatrico: nei bambini non sono state stabilite sicurezza ed efficacia.

Uso negli anziani: particolari attenzioni debbono essere prese quando la famotidina è somministrata a persone anziane.

Interazioni medicamentose: la famotidina non interagisce con il complesso enzimatico metabolizzante farmaci legati al citocromo P 450; quindi farmaci quali: warfarin, propranololo, teofillina e diazepam che sono metabolizzati da questo sistema, non sembrano intergire con la famotidina.

Posologia e modo di somministrazione.

Ulcera duodenale: nella terapia iniziale la dose raccomandata di famotidina è una compressa da 40 mg da prendere la sera al momento di andare a dormire. Il periodo di trattamento può andare dalle 4 alle 8 settimane, ma la sua durata può essere ridotta se l'endoscopia rivela che l'ulcera è guarita. Nella maggior parte dei casi di ulcera duodenale, la guarigione si ha entro le prime 4 settimane di terapia. In questi pazienti nei quali le ulcere non siano guarite dopo 4 settimane, il trattamento deve continuare per un ulteriore periodo di quattro settimane;

nella terapia di mantenimento, per prevenire le recidive dell'ulcera duodenale, viene raccomandata una terapia con una compressa da 20 mg di famotidina la sera al momento di andare a dormire. Negli studi clinici effettuati questo regime posologico è stato mantenuto per 6 mesi. Tale terapia deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Ulcera gastrica benigna: la dose raccomandata di famotidina è di una compressa da 40 mg al giorno da prendere la sera al momento di andare a dormire. Il periodo di trattamento deve essere protatto per 6-8 settimane ma la sua durata può essere ridotta se l'endoscopia rivela che l'ulcera è guarita.

Sindrome di Zollinger-Ellison: i pazienti senza una precedente terapia antisecretiva debbono iniziare il trattamento con una dose di 20 mg ogni 6 ore. Il dosaggio deve essere adattato alle individuali esigenze del paziente e deve continuare fintanto che sia clinicamente indicato. Dosi fino a 480 mg/die. sono state somministrate sino ad un anno senza sviluppo di effetti collaterali significativi o tachifilassi.

I pazienti che stanno assumendo un altro antagonista H_2 possono passare direttamente alla famotidina con una dose iniziale più alta rispetto a quella raccomandata per i nuovi casi; questa dose dipenderà dalla gravità delle condizioni e dall'ultima dose dell'antagonista H_2 precedentemente impiegato.

Sovradosaggio.

A tutt'oggi non esistono esperienze riguardanti il sovradosaggio. Si consigliano i normali provvedimenti per rimuovere il farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale, nonchè un monitoraggio clinico e una terapia di supporto.

Avvertenze.

Vedi precauzioni d'uso.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Qualora, durante la terapia, si manifestassero effetti secondari che possono interferire negativamente quali astenia, cefalea, ed altri evitare di guidare o di operare sulle macchine o comunque svolgere attività che richiedono pronta vigilanza.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principia attivo: FIBRINASE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

È fattore XIII della coagulazione d'origine placentare, purificato e standardizzato. Il fattore XIII lega per via enzimatica (effetto transamidasico) i gruppi aminici della lisina con la glutamina e quindi è in grado di legare fra loro i filamenti di fibrina. Ciò fa sì che i coaguli vengano stabilizzati e che i fibroblasti si sviluppino più rapidamente favorendo al tempo stesso la cicatrizzazione delle ferite. Ha un'emivita da 4 a 6 giorni.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Carenza congenita ed acquisita di fattore XIII.

Controindicazioni.

In caso di trombosi recenti e in caso di ipercoagulabilità intravasale si sconsiglia la somministrazione a causa dell'effetto fibrino-stabilizzante.

Effetti indesiderati.

Non sono stati segnalati effetti collaterali.

Speciali precauzioni d'uso.

La sostanza deve essere somministrata a temperatura corporea; le soluzioni devono essere usate immediatamente dopo la preparazione.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Non sono note controindicazioni in merito, a tutt'oggi.

Interazioni medicamentose ed altre.

È possibile somministrare fattore XIII a pazienti affetti da coagulopatia già in trattamento eparinico.

Posologia e modalità di somministrazione in adulti e bambini.

Sciogliere il contenuto in un flacone da 250 unità o da 1.250 unità rispettivamente con 4 ml o con 20 ml del solvente accluso.

Stati di carenza congenita di fattore XIII: trattamento sostitutivo: adulti: 500 unità (8 ml) ogni 4 settimane; bambini al di sotto dei 14 anni: metà dose. Profilassi: in caso di interventi chirurgici, 500-1.250 unità (8-20 ml) immediatamente prima dell'intervento. Nei 5 giorni successivi, 500-750 unità (8-12 ml) al giorno. Terapia: in caso di emorragie gravi ed ematomi estesi, 500-1.250 unità (8-20 ml) al giorno sino all'emostasi.

Stati di carenza acquisita di fattore XIII: per la terapia di diatesi emorragiche, con carenza di fattore XIII, almeno 1.250 unità (20 ml) al giorno sino all'arresto della emorragia; nelle leucemie acute 1.250 unità (20 ml) al giorno sino al conseguimento della remissione dello stato emorragico.

Sovradosaggio.

Non sono stati segnalati casi di iperdosaggio.

Avvertenze.

Va somministrato lentamente per via endovenosa.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non esistono segnalazioni di interferenze del farmaco sulle capacità di guidare ed usare macchine.

Evetuale tabellla di appartenenza secondo la legge 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: FLUCITOSINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

La flucitosina è un agente antifungino, chimicamente 5-fluorocitosina, attiva in vivo e in vitro contro Candida, Criptococco ed Aspergillo e contro gli agenti della cromoblastomicosi. Esso agisce sui miceti suscettibili di assorbirlo, desaminarlo ed incorporarlo nell'RNA. L'RNA alterato così formatosi blocca la sintesi delle proteine indispensabili al ciclo cellulare del micete o determina la sintesi di proteine anomale.

Si ritiene che la flucitosina interferisca anche nella sintesi del DNA dei microorganismi sensibili.

La maggior parte dei ceppi di miceti responsabili della candidiasi, della criptococcosi e della cromoblastomicosi, isolati da materiale clinico, si sono rilevati sensibili alla 5-FC.

La concentrazione minima inibente nei confronti di questi microorganismi è generalmente compresa fra 0,03 e 12,5 g/ml.

Ceppi inizialmente sensibili possono nel corso del trattamento con flucitosina divenire occasionalmente resistenti in vitro. Per questa ragione è consigliabile eseguire test di sensibilità all'inizio della terapia e ad intervalli regolari durante la terapia stessa.

Proprietà tossicologiche.

La tossicità acuta della flucitosina per os, è stata valutata nel ratto, nel topo e nel coniglio. La DL_{50} nel topo e nel ratto è 4000 mg/Kg; nel coniglio 300 mg/Kg.

La tossicità cronica è stata valutata somministrando per os a cani dosaggi giornalieri fino a 500 mg/Kg per 4 settimane: è stata riscontrata lieve anemia accompagnata o meno da leucopenia; la somministrazione per os a scimmie cebus di dosaggi giornalieri fino a 400 mg/Kg per 13 settimane non ha determinato manifestazioni patologiche.

La somministrazione ripetuta nella ratta gravida ha provocato danni fetali. Non sono stati dimostrati fenomeni analoghi nel topo.

Elementi di farmacocinetica.

Somministrata per os la flucitosina viene assorbita in modo quasi completo (minimo 75-90% dose somministrata) e rapido a livello del tubo digerente. Le massime concentrazioni sieriche sono ottenuta entro 0,5-2 ore.

L'emivita della flucitosina è di 5 ore. Essa diffonde bene nei liquidi biologici, compreso il liquido cefalorachidiano.

Nei soggetti con funzionalità renale normale, la flucitosina viene eliminata principalmente per via renale: l'escrezione avviene per filtrazione glomerulare senza assorbimento o secrezione tubulare.

In media il 90% della dose somministrata viene eliminata con le urine nel giro di 48 ore.

Piccolissime quantità sono state ritrovate nelle feci.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La flucitosina è indicata per il trattamento delle seguenti gravi infezioni provocate da ceppi sensibili di miceti patogeni:

Candidiasi generalizzata;
Criptococcosi;
Cromoblastomicosi.

Controindicazioni.

La flucitosina non deve essere somministrata a pazienti con accertata ipersensibilità al farmaco. Non è stato possibile dimostrare che la flucitosina è priva di rischi per la donna in gravidanza. Per questa ragione prima di prescrivere la flucitosina durante la gravidanza accertata o presunta dovranno essere valutati gli eventuali rischi in rapporto ai vantaggi terapeutici.

Lo stesso dicasi durante l'allattamento.

Effeti indesiderati.

Durante il trattamento con flucitosina possono manifestarsi nausea, vomito, anoressia, distensione addominale, diarrea e raramente perforazione intestinale. Sono stati riferiti aumento degli enzimi epatici, nel BUN e della creatinina sierica. In un paziente sono state segnalate alterate concentrazioni di lattico deidrogenasi e ritenzione della sulfobromoftaleina attribuite a necrosi epatica probabilmente dovuta alla flucitosina. Gli aumenti delle concentrazioni degli enzimi epatici sembrano dose-dipendenti e reversibili. È stata segnalata ipoplasia del midollo osseo con anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia o raramente agranulocitosi. Il rischio di effetti indesiderati a carico del midollo osseo sembra aumentare con l'uso prolungato e con le alte concentrazioni sieriche di flucitosina (100 mg/ml o superiori), particolarmente in pazienti con disfunzione renale, o durante una terapia concomitante con anfotericina B. Si sono avuti casi mortali per anemia aplastica, probabilmente dovuti alla flucitosina.

È stata segnalata eosinofilia. Occasionalmente si può riscontrare rash. Meno frequentemente confusione, allucinazioni, cefalea, torpore, vertigini ed epatomegalia.

È stato segnalato un caso di temporaneo deficit di accrescimento in un bambino trattato con alte dosi di flucitosina.

Speciali precauzioni d'uso.

Poichè la flucitosina va somministrata con grande prudenza nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale, occorre procedere alla determinazione della clearance della creatinina endogena prima di instaurare la terapia.

In questi casi è consigliabile modificare lo schema posologico come indicato nella tabella riportata nella posologia.

La flucitosina deve essere somministrata con cautela in pazienti con depressione midollare e in pazienti in cui esista il rischio di depressione midollare, e cioè con malattie del sangue o sottoposti ad irradiazioni o trattamenti con farmaci mielotossici. Durante il trattamento sono necessari frequenti controlli dell'ematopoiesi, della funzionalità epatica (Fosfatasi alcalina, SGOT, SGPT, ..).

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con flucitosina.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Sebbene per l'uomo non esistano prove concrete di possibili danni embrionali e fetali, l'uso della flucitosina in gravidanza deve essere ristretto a quei casi di reale pericolo per la vita della gestante. Lo stesso dicasi durante l'allattameto. (Vedi Controindicazioni).

Interazioni medicamentose ed altre.

La flucitosina presenta sinergismo d'azione con la anfotericina B. Questo fenomeno è stato dimostrato in vitro su Candida albicans, Candida tropicalis e Cryptococcus neoformans. In questi miceti la somministrazione associata delle due sostanze determina una diminuzione delle rispettive CMI ed un significativo aumento dell'attività fungicida.

Il meccanismo del sinergismo dovrebbe essere riconducibile all'aumentata penetrazione della flucitosina attraverso le membrane cellulari dei miceti sotto l'influenza della anfotericina B. Di conseguenza l'azione nociva esercitata dall'anfotericina B sulle membrane cellulari fungine verrebbe potenziata dalla flucitosina.

Posologia e modo di somministrazione.

La posologia abituale è di 100-200 mg/Kg al giorno.

La dose totale giornaliera va suddivisa in 4 dosi singole ad intervalli di 6 ore.

Come regola generale la posologia più bassa è sufficiente per il trattamento della candidiasi urinaria e della cromoblastomicosi, mentre la posologia più alta è necessaria per il trattamento della criptococcosi e della setticemia da Candida.

Una posologia giornaliera superiore a 200 mg/Kg (che può eccezionalmente arrivare a 300 mg/Kg) può rendersi necessaria nei casi di endocardite da Candida.

La durata del trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e può variare da alcune settimane a molti mesi. È possibile ridurre ed anche evitare la comparsa di nausea e vomito ripartendo la dose singola in dosi più piccole da somministrare nel tempo di 15 minuti.

Nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale, le singole dosi dovranno essere somministrate ad intervalli maggiori, secondo lo schema seguente:

Clearance della creatinina ml/min	Intervallo tra dosi singole di 50 mg/Kg
Oltre 40 ml/min..	6 ore
40-20 ml/min.	12 ore
20-10 ml/min.	24 ore
Meno di 10 ml/min.	Prima dose seguita dalla determinazione della concentrazione di flucitosina nel siero. Somministrazioni delle dosi successive in modo da mantenere la concentrazione sierica al di sopra di 25 mg/ml.

Sovradosaggio.

Nel caso di iperdosaggio di flucitosina è raccomandato eseguire una lavanda gastrica ed attuare misure necessarie atte a fornire la diuresi.

Se il paziente viene sottoposto ad emodialisi, il trattamento dialitico stesso determina una rapida caduta della concetrazione sierica del farmaco.

Avvertenze.

I medicinali non vanno tenuti a portata di mano dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge del 22 dicembre 1975 n. 685.

La flucitosina non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

La vendita avviene su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: FOSFATIDILSERINA -IUPAC-IUB: (3-sn-FOSFATIDIL)-L-SERINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

La fosfatidilserina è un principio attivo ottenuto dal tessuto nervoso mediante un processo originale che consente un altissimo grado di purezza, di stabilità e di attività biologica.

I dati sperimentali hanno dimostrato che la fosfatidilserina influenza direttamente i parametri del metabolismo cerebrale alterati durante il processo dell'invecchiamento.

La sostanza pertanto trova applicazione terapeutica nelle sindromi psico-organiche cerebrali croniche ed utile impiego nella sintomatologia ad esse correlata e cioè: mancanza di memoria - confusione - scarsa attenzione e concentrazione - labilità emotiva - irritabilità - umore depresso - ansia.

Proprietà tossicologiche.

La DL_{50} va da 236 mg/Kg fino a dosi superiori a 5 g/Kg a seconda della specie animale e della via di somministrazione considerata.

La somministrazione giornaliera di 100 mg/Kg, per os per 6 mesi, è stata ben tollerata sia dal ratto che dal cane e non ha influito sui vari parametri ematologici (compresa la coagulazione ematica), né sui parametri ematochimici ed urinari.

Il farmaco non è risultato teratogeno o mutageno, non ha interferito sulle capacità riproduttive ed è stato, inoltre, escluso qualsiasi suo effetto sui sistemi immunitari.

Farmacocinetica.

Già dopo 10 minuti dalla somministrazione e.v. di fosfatidil-L-(U^{14}-C) serina, nel ratto e nel topo, il picco di radiottività nel sangue presenta un rapido decremento che coincide con il rapido assorbimento a livello tissutale. Dopo un'ora dalla somministrazione orale si riscontra radioattività nel sangue che raggiunge i livelli massimi alla 24ª ora. L'80-95% della radiottività nel cervello è rappresentata da fosfatidilserina integra.

Il prodotto viene eliminato sia per via fecale che urinaria.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazoni terapeutiche.

Trattamento coadiuvante delle sindromi psicoorganiche a genesi involutiva o da insufficienza cerebrovascolare.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto.

Effetti indesiderati (frequenza e gravità).

L'assunzione orale alle più alte dosi consigliate può determinare sensazione di nausea. Tale effetto scompare riducendo le dosi del farmaco.

Speciali precauzioni per l'uso.

La somministrazione endovenosa deve essere effettuata molto lentamente. L'assunzione delle capsule deve essere effettuata preferibilmente a stomaco pieno.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Date le specifiche indicazioni del prodotto, non ne è previsto l'uso nelle suddette condizioni.

In ogni caso, gli studi eseguiti non hanno messo in luce effetti teratogeni.

Interazioni medicamentose.

L'associazione iniettiva con farmaci anticoagulanti potrà imporre una riduzione dei rispettivi dosaggi.

Posologia e modo di somministrazione per adulti.

100-200 mg due volte al dì per via orale.

50-250 mg al dì per via intramuscolare, endovenosa lenta o per fleboclisi, secondo il giudizio medico.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

Vedi «Effetti indesiderati».

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

In presenza di edema cerebrale è necessario somministrare, in concomitanza alla forma iniettiva, sostanze aventi azione antiedemigena.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: INDOBUFENE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

L'Indobufene ha un effetto antiaggregante piastrinico dovuto a inibizione della reazione di liberazione di costituenti piastrinici (ADP, Serotonina, fattore piastrinico 4, beta-tromboglobulina etc.).

Ricerche in animali da esperimento (cavia, ratto, coniglio) e nell'uomo hanno dimostrato che l'Indobufene non interferisce con i parametri plasmatici della emocoagulazione ed il prolungamento del tempo di sanguinamento è modesto e rapidamente reversibile con la sospensione del trattamento.

Esperimenti condotti in babbuini geneticamente predisposti alla trombosi hanno dimostrato che lo Indobufene normalizza la funzione piastrinica alterata.

Per quanto riguarda il meccanismo di azione, ricerche in vitro e in vivo hanno documentato che l'Indobufene interviene sulla funzionalità piastrinica agendo sul metabolismo dell'acido arachidonico.

Esperimenti nell'uomo hanno dimostrato che il farmaco a dosi terapeutiche agisce selettivamente sulla ciclossigenasi piastrinica bloccando la sintesi di trombossano senza alterare i livelli ematici di prostaciclina.

Dopo somministrazione orale o parenterale il farmaco manifesta prontamente la sua azione antiaggregante che raggiunge i valori massimi dopo 2-4 ore e si mantiene fino a 12-24 ore, secondo le dosi e le tecniche utilizzate.

Proprietà tossicologiche.

Studi di tossicità acuta, subacuta, e cronica condotti in varie specie animali (ratto, cane, coniglio) hanno dimostrato una buona tollerabilità di Indobufene.

Inoltre l'Indobufene non ha indotto effetti embriotossici e teratogeni e non ha mostrato attività mutagena.

Farmacocinetica.

L'indobufene è rapidamente assorbito per via orale ed i livelli plasmatici massimi si osservano dopo circa due ore dalla somministrazione.

L'emività del composto è di circa 8 ore con un volume apparente di distribuzione di 15 litri.

L'indobufene è legato per il 99% alle proteine plasmatiche e l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale (75%) sotto forma di prodotto coniugato (glicuronato) e in piccola parte come composto inalterato.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trattamento antiaggregante nelle condizioni patologiche in cui la iperattività o l'attivazione piastrinica possono avere un ruolo determinante nella patogenesi del trombo, come per esempio: vasculopatie ischemiche cardiache e cerebrali, arteriopatie periferiche su base aterosclerotica, trombosi venose, dislipidemie e diabete.

Prevenzione dell'attivazione della trombogenesi durante la circolazione extracorporea (emodialisi).

Controindicazioni.

Malattie emorragiche congenite od acquisite.

Ipersensibilità individuale accertata nei confronti del prodotto o di altri prodotti appartenenti alla stessa classe chimica.

Effetti indesiderati.

La sperimentazione clinica condotta su larga scala casistica nel corso di trattamenti prolungati ha confermato un'ottima tollerabilità biologica del prodotto, già evidenziata nella ricerca sperimentale.

Accurati controlli clinici, di laboratorio e strumentali non hanno posto in rilievo alla dosi abitualmente usate segni o sintomi di tossicità del prodotto, in particolare a livello della funzionalità epatica, renale o gastroenterica.

Sono stati segnalati rari casi di disturbi gastrici stipsi, meteorismo, sanguinamento gengivale, epistassi.

L'eventuale comparsa di reazioni allergiche quali eruzioni orticaroidi, impone l'interruzione del trattamento.

Speciali precauzioni per l'uso.

È da evitare l'uso della sostanza in soggetti con lesioni in atto dell'apparato gastroenterico, lesioni pregresse dell'apparato gastroenterico così come la contemporanea somministrazione di altri farmaci antiaggreganti, o analgesici antiinfiammatori non steroidei, richiedono cautela nell'uso del prodotto.

Nell'eventuale comparsa di disturbi gastrici (pirosi, dolori epigastrico) si cqnsiglia la riduzione della dose o la interruzione temporanea del trattamento.

Anche se la sperimentazione nell'animale non ha evidenziato danni fetali si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Non essendone stata accertata la sicurezza d'impiego, il prodotto non va somministrato in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Nel corso della sperimentazione clinica non sono stati segnalati segni o sintomi che possono fare sospettare interazione con altri farmaci e altre interazioni, anche nel corso di trattamenti prolungati a 6 e 12 mesi.

Posologia e modo di somministrazione per adulti.

La posologia giornaliera è compresa tra 200 e 400 mg. in due somministrazioni distanziate di 12 ore una dall'altra.

La stessa posologia è valida per il prodotto iniettabile che può essere somministrato sia per via endovenosa che intramuscolare.

Nel soggetto anziano, a causa della ridotta funzionalità renale, la dose consigliata è di 100-200 mg al giorno.

Sovradosaggio.

In caso di reazione tossica da iperdosaggio, gli interventi di emergenza dovranno essere rivolti a contrastare i sintomi che possono presentare.

Avvertenze.

In pazienti diabetici in trattamento con ipoglicemizzanti orali è opportuno un più frequente controllo dei valori di glicemia. Nei soggetti con insufficienza renale è opportuna una riduzione delle dosi in rapporto al grado di funzionalità renale a titolo indicativo si suggerisce il seguente schema:

Clearance della creatinina > 80 ml/min 100-200 mg due volte al di
40-80 ml/min 100 mg una-due volte al di
< 40 ml/min 100 mg a giorni alterni o 100 mg/die.

La somministrazione del farmaco nel paziente anziano richiede cautela anche in considerazione della progressiva riduzione della funzionalità renale con l'età.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono note interferenze sulla capacità di guida e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: INTERFERONE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Gli interferoni sono glicoproteine prodotte nelle cellule di vertebrati a seguito di induzione. I più classici degli induttori sono i virus, ma lo possono essere anche altri agenti microbici, sostanze naturali di diversa natura e composti sintetici.

Alcuni interferoni α, β) sono acido-resistenti, altri (γ) acido-sensibili; la loro utilizzazione farmacologica può avvenire soltanto dopo somministrazione parenterale o per applicazione topica.

Tutti gli interferoni promuovono la sintesi di proteine o di enzimi che modificano il metabolismo cellulare in modo da creare uno stato di resistenza antivirale; l'effetto antiinfettivo che ne consegue si estende alla maggior parte dei virus patogeni per l'uomo.

Altre azioni degli interferoni (antiproliferativa cellulare, immunoregolatrice) sono sfruttabili, unitamente all'azione antivirale, nella terapia di alcune forme di tumori.

Tossicologia.

Nel topo e nel ratto la tossicità acuta per via intramuscolare è stata valutata iniettando fino a 5 milioni di U.I. di sostanza/Kg.

Nel coniglio, l'interferone è stato iniettato, sia per via intramuscolare che per via endovena, fino a 500.000 U.I./Kg.

Studi di tollerabilità su conigli per instillazione endocongiuntivali non hanno rilevato effetti di intolleranza o tossicità.

Nella cavia è stato riscontrato lo scarso potere sensibilizzante dell'Interferone dopo applicazione topica.

Negli studi di farmacologia generale dosi di Interferone fino a 5 milioni di U.I./Kg non hanno modificato nel ratto nè l'attività cardiocircolatoria nè la funzione respiratoria. Sono state anche escluse interferenze significative a livello di attività dei muscoli lisci.

Farmacocinetica.

Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo, il destino plasmatico dell'IFN segue un andamento bifasico, con la fase α ad emività di 10-20 min e la fase β di 60-120 min.

La somministrazione intramuscolare evoca picchi plasmatici inferiori ma tassi di sostanze più duraturi nel tempo; è invece rilevabile per oltre 48 h dalla somministrazione uno dei più importanti effetti del farmaco, e cioè l'induzione di oligo-iso-adenilato sintetasi, che attraverso la liberazione di acido adenilico, porta all'induzione di un'endonucleasi responsabile dell'effetto antivirale. Tale effetto è rilevabile anche dopo somministrazione intralesionale.

L'IFN-β penetra nella mucosa e nella cute ma il suo passaggio in circolo, dopo somministrazione topica è molto limitato.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

1) Oftalmologia:
- Cheratocongiungiviti da adenovirus compresa la forma epidemica da tipo 8
- Cheratocongiuntiviti da herpes virus

2) Ginecologia:
- Herpes genitalis

3) Urologia:
- Condilomi virali piani ed acuminati

4) Dermatologia:
- Herpes labialis
- Herpes genitalis
- Herpes zoster
- Condilomi virali piani ed acuminati.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto.

Effetti indesiderati.

La somministrazione intralesionale di interferone può essere accompagnata da un aumento della temperatura corporea (2-3°C per la durata di 1-2 h); senso di stanchezza; cefalea transitoria; senso di nausea; vomito. È anche possibile avvertire dolore nella sede dell'iniezione. L'eventuale ricorso ad analgesici e/o antipiretici può eliminare buona parte dei sintomi indesiderati.

Dosaggi particolarmente elevati protrebbero ritardare la riepitelizzazione delle lesioni oculari.

In caso di somministrazione parenterale possono manifestarsi effetti collaterali anche a carico del SNC e cardiocircolatorio.

Speciali precauzioni per l'uso.

Particolare attenzione deve essere prestata all'impiego di IFN per via parenterale in pazienti cardiopatici e sottoposti a trattamenti cardioselettivi.

Uso in corso di gravidanza ed allattamento.

Trattandosi di impieghi topici non esiste una controindicazione. È, tuttavia, consigliabile l'uso sotto diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose.

Nelle indicazioni di cui ai rispettivi paragrafi, è sconsigliata l'associazione con cortisonici. È anche sconsigliata l'associazione con acido acetilsalicilico, indometacina ed in genere con farmaci che interferiscono nel metabolismo delle prostaglandine, poichè ne può derivare una riduzione dell'azione biologica dell'IFN. Dovendosi ricorrere ad antinevralgici, la preferenza sarà eventualmente riservata ad altri prodotti, come, ad esempio, il paracetamolo e la fenacetina.

Posologia e modalità d'uso.

1) Oftalmologia

Cheratocongiuntiviti da adenovirus

Instillare nel sacco congiuntivale una dose giornaliera 200.000 U.I. suddivisa in 8 somministrazioni ogni 2 ore.

Cheratocongiungiviti erpetiche

Instillare nel sacco congiuntivale una dose giornaliera 300.000 U.I. suddivisa in 6 somministrazioni ogni due ore. Continuare il trattamento per 7 giorni.

E consigliabile iniziare la terapia molto precocemente, in coincidenza con la comparsa dei primi sintomi.

2) Ginecologia, urologia

Herpes genitalis

4 - 6 applicazioni topiche giornaliere che ricoprano l'intera superficie della lesione con un leggero velo (sino ad 8 - 10 nei casi di lesione dei genitali esterni).

È necessario che, specie nelle lesioni degli organi sessuali interni, venga garantita la correttezza di applicazione.

Condilomi virali piani ed acuminati

Applicare secondo le modalità descritte precedentemente, per 14-21 giorni consecutivi. L'uso della forma iniettabile somministrata per via intra e peri-lesionale alla dose di 1-3 milioni di unità/die è consigliabile nei casi di maggior gravità o di più lenta responsività. Il trattamento deve essere effettuato per 1-3 cicli di 5 giorni consecutivi alla settimana.

3) Dermatologia

Herpes genitalis e labialis; herpes zoster; condilomi virali piani ed acuminati

Seguire gli schemi terapeutici suggeriti per le infezioni erpetiche in ginecologia e urologia.

Sovradosaggio.

Non sono stati segnalati effetti di sovradosaggio.

Avvertenze.

L'applicazione di interferone può essere preceduta dalla detersione dell'area infetta.

Al trattamento con interferone si possono associare, in caso di necessità, altre terapie (termocauterizzazione e crioterapia; farmaci antivirali quali la iodo desossiuridina e la acicloguanosina).

L'uso di interferone deve essere limitato ai casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso interrompere il trattamento ed adottare idonee misure terapeutiche.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Interferone iniettabile	uso ospedaliero
Interferone gocce oculari	presentazione ricetta medica ripetibile
Interferone pomata	presentazione ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: ISOSORBIDE - 5 - MONONITRATO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'isosorbide - 5 - mononitrato è il principale metabolita, sia nell'animale che nell'uomo, dell'isosorbide-dinitrato, farmaco ampiamente usato per il trattamento dell'insufficienza coronarica.

Da un punto di vista farmacodinamico l'isosorbide - 5 - mononitrato, come anche la sostanza madre isosorbide-dinitrato, possiede un'azione rilassante diretta sulla muscolatura liscia vasale.

Mediante un'azione diretta sulla parete venosa periferica si ha una vasodilatazione venosa, con un sequestro di sangue (pooling) come avviene per un salasso.

Indirettamente risulta migliorata anche l'attività cardiaca: diminuito ritorno venoso al cuore, diminuito riempimento ventricolare telediastolico e quindi caduta della pressione ventricolare telediastolica così conseguente migliorata funzione della pompa e ridotto consumo di ossigeno.

Inoltre le anastomosi coronariche hanno un miglior grado di riempimento durante la fase diastolica, e vi è una migliore ridistribuzione del flusso a livello subendocardico, la sede più sensibile dell'episodio ischemico.

All'azione principale sulla capacitanza venosa (riduzione del ritorno venoso e quindi del «preload» miocardico) si aggiunge un'azione sulla parte arteriosa della circolazione che nell'insieme, viene definita come caduta del «post-carico» (afterload).

Ambedue i meccanismi sono responsabili dell'effetto antianginoso dell'isosorbide - 5 - mononitrato ed anche degli effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca. La dilatazione coronarica riguarda in prevalenza i grossi rami delle coronarie, per cui non si arriva ad alcun «steal effect» ma anzi ad una ridistribuzione favorevole dell'irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

Tossicologia.

Tossicità acuta

DL_{50} (ratto): i.v. 2044 mg/Kg; os 1965 mg/Kg.

DL_{50} (topo): i.v. 2479 mg/Kg; os 2581 mg/Kg.

Tossicità subacuta

Cane «beagle» per os (14 giorni): 50, 150, 450 mg/Kg.

Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia, collasso, inibizione attività motoria, tachicardia.

Tossicità cronica

Cane «beagle» per os (52 settimane): 30, 90, 270, 405 mg/Kg.

Con il dosaggio più basso non si sono osservati fenomeni di intolleranza. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 90 mg/Kg.

Ratto per os (78 settimane): 30, 90, 270, 405 mg/Kg.

I dosaggi bassi e medi sono stati ben tollerati. Il dosaggio alto iniziale (270 mg/Kg) è stato pure ben tollerato: dopo l'aumento a 405 mg/Kg si sono riscontrati i primi leggeri effetti tossici a partire dalla 27ª settimana. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 405 mg/Kg.

Teratogenesi e tossicità fetale

Ratto per os dal 6° al 15° giorno di gravidanza: 90, 270, 540 mg/Kg.

Minima dose tossica per il feto: oltre i 540 mg/Kg.

Minima dose tossica per la madre: sotto i 540 mg/Kg.

Coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gravidanza: 270, 810, 2430 mg/Kg.

Risultati riferiti alle madri: al dosaggio basso nessuna alterazione; al dosaggio intermedio diminuzione del peso corporeo; il dosaggio più alto cade nel range di letalità.

Risultati riferiti ai feti: a 270 e 810 mg/Kg non si è notata alcuna influenza sullo sviluppo prenatale.

Un feto è morto al dosaggio più basso, 4 a 810 mg/Kg per morte spontanea, 3 morti nei controlli.

Tossicità peri e post natale

Ratto per os dal 16° giorno di gestazione al 21° giorno di lattazione: 90, 270, 540 mg/Kg.

I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati.

Al dosaggio più alto segni di tossicità benchè la durata della gravidanza sia risultata normale e i parti spontanei.

Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva

Ratto per os: 40, 120, 360 mg/Kg.

La minima dose tossica per gli animali genitori, i loro feti e i giovani animali va ricercata fra i 120 e i 360 mg/Kg.

Mutagenesi

Test di Ames (in vitro) su salmonella typhimurium.
Non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Test di aberrazione cromosomiale (in vivo) sul criceto cinese. Dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/Kg.
Non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Test di induzione «sister chromatid exchanges (in vitro) sul criceto cinese. Dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/Kg.
Non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Farmacocinetica.

L'isosorbide - 5 - mononitrato viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale senza presentare, a differenza dell'isosorbide-dinitrato, alcun effetto di «first pass» epatico. La biodisponibilità per via orale è pari al 100%, come risulta dai livelli ematici, che presentano valori sovrapponibili dopo somministrazione orale ed endovenosa. Il volume di distribuzione è paragonabile a quello dell'acqua corporea; picco plasmatico fra 1 ora - 1 ora e ½, il tempo di emivita, di circa 5 ore, è circa 8 volte superiore a quello dell'isosorbide - dinitrato - Si tratta di un nitrato a lunga durata d'azione. L'isosorbide - 5 - mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glicuronato.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Terapia d'attacco e di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris. Trattamento post-infarto cardiaco e dell'insufficienza cronica del miocardio, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, la sostanza non è idonea al controllo degli episodi stenocardici acuti.

Controindicazioni.

Ipersensibilità al farmaco, infarto cardiaco in fase acuta, insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), grave ipertensione arteriosa.

Effetti indesiderati.

Alle dosi prescritte non si sono riscontrati effetti collaterali di rilievo. come per tutti i nitroderivati è possibile la comparsa di: cefalea di intensità e durata assai variabili, vasodilatazione cuanea con arrossamenti, episodi transitori di vertigini e astenia, ipotensione arteriosa ortostatica, manifestazioni cutanee, dermatite esfoliativa.

Occasionalmente può aversi una spiccata sensibilità agli effetti ipotensivi dei nitroderivati con comparsa anche a dosi terapeutiche di sintomi accentuati quali: nausea, vomito, astenia, agitazione, pallore, sudorazione e collasso.

In caso di insorgenza di uno o più degli effetti collaterali sopra descritti andrà interpellato il medico curante.

Alla prima assunzione, nei pazienti con labilità circolatoria, possono manifestarsi sintomi di collasso.

Particolari precauzioni d'uso.

Usare con cautela in pazienti affetti da glaucoma.

In caso di ipotensione arteriosa deve essere somministrata solo sotto controllo medico.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione. Nel caso di somministrazione contemporanea di antiipertensivi con dosi elevate della sostanza si può osservare un potenziamento dell'effetto ipotensivo. Può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina etc.

Posologia e modo di somministrazione.

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata per terapie prolungate la seguente posologia: 1) 20 mg 2-3 volte al dì. Grazie alla buona tollerabilità del farmaco la dose può essere raddoppiata senza alcun rischio: 2) 40 mg 2-3 volte al dì.

Il dosaggio può essere adattato dal medico curante al caso singolo. In caso di particolare sensibilità dei pazienti, è possibile evitare la comparsa di cefalea o ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con 10 mg al mattino e alla sera.

Sovradosaggio.

Non si conoscono casi di sovradosaggio. Nel caso dovesse succedere, si consiglia di indurre il vomito e/o ricorrere a lavanda gastrica. Verificare se il paziente abbia ingerito contemporaneamente altri farmaci e sorvegliare in ogni caso i parametri emodinamici.

Avvertenze.

È possibile la comparsa di assuefazione al preparato e di assuefazione crociata con altri nitroderivati. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

L'assunzione contemporanea di alcool puo potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: LEVAMISOLO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Tossicologia

Per somministrazione acuta

topo per os: DL 50	255 mg/Kg
topo per I.V.: DL 50	21 mg/Kg
ratto per os: DL 50	485 mg/Kg
ratto per I.V.: DL 50	19 mg/Kg.

Per somministrazione subacuta (10 giorni)

ratto per os 50-100-200 mg/Kg/die;

ratto per via i.p. 5-10-15 mg/Kg/die;

incidenza di mortalità <50% solamente alle alte dosi massime impiegate. Alle altre dosi, nessun preoccupante segno di intolleranza.

Per somministrazione subcronica (6 settimane)

coniglio per os 50 mg/Kg/die

nessuna alterazione (peso corporeo e valori di chimica clinica).

Per somministrazione cronica

ratto per os	25-50 mg/Kg/die per 26 settimane;
cane per os	5 mg/Kg/die per 12 settimane;

assenza di particolari reazioni tossiche o di intolleranza.

Tollerabilità generale

ratto, unica somministrazione per os	50-100-200 mg/Kg;
ratto, unica somministrazione I.V.	5-10 mg/Kg;

assenza di modificazioni a carico dei valori pressori, della frequenza cardiaca, dell'E.C.G. e del comportamento.

Teratologia

ratta, per os	20-40 mg/Kg/die;
coniglia, per os	20-40 mg/Kg/die;

assenza di azione teratogena.

Attività cancerogena.

Da escludere negli animali trattati. Il levamisolo non presenta analogie chimiche con composti riconosciuti come cancerogeni e co-cancerogeni.

Farmacodinamica.

È stata evidenziata un'azione attivante delle reazioni immunologiche su vari modelli sperimentali.

I risultati generali portano ad ipotizzare che il levamisolo sia un farmaco immunomodulante ad azione antianergica, capace di riportare alla norma la funzione dei fagociti e dei linfociti, quando questa si trovi depressa.

Farmacocinetica.

Assorbimento:

buon assorbimento orale: ratto, cane, suino, bovino (picchi ematici dopo 30-60' dalla somministrazione).

Distribuzione:

sangue, fegato, rene, muscolo, tessuto adiposo: ratto, pollo, suino, bovino.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

a) Indebolimento dei meccanismi di difesa immunitari quale esiste nelle infezioni persistenti o recidivanti:
stomatite aftosa recidivante
herpes labialis recidivante (l'efficacia del prodotto in altre affezioni erpetiche é ben meno conosciuta)
infezioni a recidive frequenti delle vie respiatorie superiori
brucellosi cronica.

b) Malattie infiammatorie croniche quali la poliartrite reumatoide.

c) Coadiuvante nella terapia delle neoplasie maligne (immonoterapia), allo scopo di stabilizzare, controllando la diffusione metastatica per via ematica e le ricidive locali, remissioni consecutive ad una riduzione tumorale ottenuta coi mezzi classici (chirurgia, radioterapia e chemioterapia con citostatici).

Per ciascuna di queste indicazioni esistono pazienti che non rispondono al trattàmento: la loro percentuale è dell'ordine del 30 fino al 40%.

Il levamisolo non possiede alcuna proprietà antiinfettiva, antiinfiammatoria, o antitumorale diretta e non può quindi sostituire o comunque escludere la somministrazione di terapie specifiche antiinfettive od altro di provata efficacia.

Controindicazioni.

Soggetti che presentano una ipersensibilità ematologica al prodotto.

Effetti secondari.

Gli schemi posologici consigliati non hanno prodotto che effetti secondari leggeri quali nausea, vomito, diarrea, epigastralgie, leggere alterazioni del senso del gusto e dell'olfatto, eruzioni cutanee, leggero nervosismo ed aumento della temperatura corporea, artromialgia, febbricola. Questi fenomeni sono generalmente di natura passeggera in ragione del carattere limitato o intermittente degli schemi posologici proposti: tuttavia nei trattamenti prolungati si terrà conto di certi rushes cutanei di più difficile eliminazione.

Casi di agranulocitosi grave sono stati osservati sotto trattamento con levamisolo.

Il rischio di effetti secondari ematologici o altri riguarda principalmente i pazienti affetti da malattie reumatiche.

Il trattamento di questi pazienti dovrà dunque effettuarsi sotto controllo continuo del medico curante.

I pazienti dovranno avvertire il medico nel caso avvertano modificazioni del loro stato di salute (febbre, stanchezza, dolori alla gola, brividi, sudorazione). In tal caso il medico procederà eventualmente ad opportuni controlli ematologici.

Per il trattamento della anomalie ematiche, si farà soprattutto ricorso agli agenti antiinfettivi e non si somministreranno nè corticosteroidi, nè granulociti (quindi nessuna trasfusione sanguigna).

Raramente sono stati riferiti vertigini, disturbi extrapiramidali, sonnolenza.

Speciali precauzioni per l'uso.

L'uso del levamisolo dovrebbe essere evitato in pazienti con avanzata malattia del fegato o dei reni ed in pazienti con anomalie del sangue preesistenti.

Uso in caso di gravidanza.

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose.

Si eviterà di somministrare contemporaneamente derivati del pirazolone ed ogni altro medicamento suscettibile di provocare una granulocitopenia idiosincrasica.

Posologia e modo di somministrazione.

La dose quotidiana è la medesima per ciascuna indicazione, ma lo schema posologico è variabile e differisce secondo le indicazioni.

La durata del trattamento dipende dall'indicazione e dai risultati ottenuti.

Posologia quotidiana generale: Bambini e adulti:

2,5 mg per Kg di peso da ripartire in 2 o 3 assunzioni.

Ciò corrisponde a:

— 1 compressa da 50 mg ogni 20 Kg di peso (con un massimo di 4 compresse al giorno)

oppure— 1 cucchiaino dosatore da 5 ml (=25 mg) ogni 10 Kg di peso.

Per evitare il sottodosaggio nel bambino, la posologia andrà sempre arrotondata alla cifra superiore.

Schemi posologici secondo l'indicazione.

1) Infezioni persistenti e recidivanti:

— stomatite aftosa ed herpes recidivante: posologia quotidiana generale per tre giorni consecutivi; riprendere un nuovo trattamento di tre giorni ai primi segni di un nuovo episodio (mai più di un trattamento la settimana).

— Altre infezioni persistenti e recidivanti quali le infezioni delle vie respiratorie e la brucellosi: somministrare la dose generale quotidiana ogni 15 giorni per due giorni consecutivi.

2) Poliartrite reumatoide: somministrare la dose quotidiana generale ogni 15 giorni per uno - tre giorni consecutivi.

3) Stabilizzazione di remissioni consecutive a riduzione tumorale: somministrare la dose quotidiana generale ogni 7 giorni per due giorni consecutivi o ogni 15 giorni per tre giorni consecutivi.

a) In caso di ablazione chirugica del tumore si raccomanda di somministrare la dose quotidiana generale nei tre giorni che precedono l'intervento;

b) Se si tratta (la forma) mediante radioterapia e chemioterapia citostatica, si inizierà il trattamento con Levamisolo dopo la fine del trattamento citoriduttivo di attacco;

c) In caso di trattamento di mantenimento con citostatici, Levamisolo verrà somministrato nei periodi che ne sono esenti, ma mai prima del secondo giorno dopo la fine del trattamento con citostatici.

Durata del trattamento.

Nelle infezioni persistenti e recidivanti e nella poliartrite reumatoide l'effetto può prodursi rapidamente o al contrario diventare manifesto nettamente più tardi.

Episodi infiammatori potrebbero manifestarsi durante i primi mesi di trattamento con Levamisolo e conviene dunque rispettare un lasso di tempo di tre mesi prima di valutare i risultati. Se dopo questo periodo non si è constatato alcun effetto favorevole è inutile proseguire il trattamento.

La somministrazione a lungo termine di Levamisolo non è giustificata che in caso di recidive sistematiche di una determinata affezione favorevolmente influenzata dal prodotto. L'assenza di un netto effetto benefico su di una malattia cronica deve far abbandonare la terapia.

Riassumeremo nel modo seguente:

1) Infezioni persistenti e recidivanti

— stomatite aftosa ed herpes recidivante: la frequenza e la durata dei trattamenti intermittenti dipendono dalla frequenza delle recidive;

— infezioni recidivanti delle vie respiratorie e brucellosi: si raccomanda di interrompere sempre il trattamento intermittente dopo qualche mese e di riprenderlo unicamente allorchè si manifesti una recidiva.

2) Poliartrite reumatoide: si consiglia di interrompere il trattamento dopo 6 mesi e di riprenderlo unicamente allorchè si manifesti una recidiva.

3) Stabilizzazione dopo una riduzione tumorale: il trattamento intermittente si protrarrà per parecchi anni.

Sovradosaggio.

In caso di grave sovradosaggio lo stomaco dovrebbe essere svuotato mediante aspirazione o lavanda. Un ulteriore trattamento è sintomatico.

Avvertenze.

Sono sconsigliabili associazioni con farmaci suscettibili di provocare agranulocitosi. D'altra parte, controlli ematólogici regolari si impongono durante qualsiasi trattamento con Levamisolo. In generale, si sospenderà il trattamento se il numero dei granulociti cade al di sotto di 600 per mm^3.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su prescrizione di ricetta medica da rinnovare volta per volta.

Principio attivo: L-ACETIL CARNITINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La L-acetil carnitina (γ-trimetil-acetil-butirro-betaina) è l'isomero naturale di una sostanza presente in condizioni fisiologiche in diversi organi tra cui il cervello. Essa viene sintetizzata per acetilazione reversibile dalla Carnitina, a livello mitocondriale tramite l'enzima L-Acetil Carnitina Transferasi. La L-acetil-carnitina, strutturalmente simile alla Acetil Colina, svolge un ruolo indispensabile per il corretto metabolismp energetico cellulare e trasmettitoriale a livello del S.N.C. Rappresenta infatti una forma di immagazzinamento di gruppi acetilici che possono essere associati con il Coenzima A necessario ad innescare il ciclo di Krebs intervenendo quindi sia nel metabolismo degli acidi grassi che dei glucidi. Prove in vitro hanno evidenziato la possibilità che la L-acetil-carnitina possa partecipare alla formazione di Acetil Colina.

Questo neuro mediatore risulta coinvolto nei processi di memorizzazione ed attenzione in situazioni di carenza di gruppi acetilici da alterato metabolismo glucidico, quale si può verificare in patologia come conseguenza di ipossia o nell'invecchiamento.

Tossicologia.

Tossicità acuta: nel topo la DL50 per via i.m. è superiore a 3000 mg/Kg, per via i.p. è > 3600 mg/Kg, per ev. è > 1600 mg/Kg, per via orale è > 18000 mg/Kg; nel ratto per via i.m. è superiore a 3000 mg/Kg, per via i.p. è di 2749 mg/Kg, per ev. è di 1000 mg/Kg, per via orale è > 10.000 mg/Kg. Tossicità cronica: minipig e conigli trattati per 26 settimane con la L-acetil-carnitina per via orale con dosi da 250-500 mg/Kg/die, e per via i.m. con dosi da 50 mg/Kg/die, non hanno dimostrato significative variazioni dell'andamento del peso corporeo, della crasi ematica, della funzionalità epatica, degli esami biochimici del sangue, dell'esame delle urine. L'esame macro-microscopico dei principali organi non ha messo in evidenza alcuna variazione patologica.

Farmacocinetica.

I livelli ematici nel ratto per somministrazione endovenosa di 333 mg/Kg sono massimi a 5 min. (5375 μmoli/l e si riducono nelle sei ore successive alla somministrazione (- 106 μmoli/l -). Per via orale alla dose di 500 mg/Kg il picco ematico si raggiunge a 4 ore dalla somministrazione con livelli di 40 μmoli/l che rimangono costanti fino all'8ª ora. La L-acetil-carnitina marcata raggiunge, in gran parte immodificata, numerosi tessuti fra cui quello cerebrale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Coadiuvante nelle sindromi involutive primarie e secondarie a vasculopatie cerebrali.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la sostanza.

Effetti indesiderati.

Si possono verificare arrossamenti con sensazione di calore al volto in seguito ad iniezione endovenosa. Sono stati segnalati sporadici casi di lieve eccitazione che regrediscono prontamente con la diminuzione della posologia.

Speciali precauzioni d'uso.

La somministrazione endovenosa va effettuata lentamente.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

La sostanza può essere usata sia in gravidanza che durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni negative con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

0,5-1,5 g. al giorno in 2-3 somministrazioni.

Sovradosaggio.

Non sono noti fenomeni da sovradosaggio con L-Acetil-Carnetina.

Avvertenze.

Non ci sono particolari avvertenze da segnalare. La sostanza non presenta rischio di assuefazione o dipendenza.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono riportati effetti negativi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: L-CARNITINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI TOSSICOLOGIA

La L-carnitina è un costituente naturale delle cellule nelle quali svolge un ruolo fondamentale nell'utilizzazione dei substrati lipidici. È infatti, l'unico «carrier» utilizzabile dagli acidi grassi a lunga catena per attraversare la membrana interna mitocondriale ed essere avviati verso la beta-ossidazione.

Indirettamente la carnitina influenza anche il metabolismo glucidico e protidico: l'ossidazione degli acidi grassi riduce l'utilizzazione periferica del glucosio mentre permette l'ingresso degli acetili (residui della beta ossidazione) nel ciclo di Krebs, aumentando di conseguenza la disponibilità energetica della cellula. Determinante si è dimostrato l'impiego terapeutico della carnitina in miopatie da carenza della sostanza e di recente si è rivelato particolarmente utile l'uso in patologia cardiaca. La carnitina svolge un ruolo essenziale nel metabolismo cardiaco perchè l'ossidazione degli acidi grassi è strettamente dipendente dalla presenza di quantità adeguate della sostanza. Studi sperimentali hanno dimostrato che in varie condizioni di stress, di ischemia acuta, di miocardite difterica è dimostrabile un abbassamento dei livelli tissutali miocardici di carnitina. Molti modelli animali hanno confermato una positiva attività della carnitina in varie alterazioni della funzione cardiaca indotte artificialmente: ischemia acuta e. cronica, stati di scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca da miocardite difterica, cardiotossicità da farmaci (propranololo, adriamicina).

Recentemente è stato notato che pazienti uremici sottoposti ad emodialisi periodica, presentano dei bassi livelli muscolari di L-carnitina unitamente ad una forte perdita di tale sostanza col liquido di dialisi.

La somministrazione di L-carnitina in questi pazienti si rende, pertanto, opportuna per il ristabilimento di livelli normali della sostanza.

La L-carnitina viene assorbita a livello intestinale e raggiunge il picco ematico alla 3ª ora; buoni livelli ematici si mantengono per circa 9 ore.

L'eliminazione avviene per via renale in forma immodificata, per oltre l'80% nelle 24 ore. Si distribuisce in tutti i tessuti sia muscolari che parenchimali.

Tossicologia.

Prove di tossicità acuta effettuate sul ratto e sul Mus musculus per 7 gg. consecutivi hanno permesso di stabilire per la DL50 un dosaggio superiore a 8000 mg/Kg per la via orale e 4000 mg/Kg per l'iniettiva. Tossicità cronica: ricerche sul ratto e sul cane con trattamento per 180 giorni consecutivi sia per via orale che per via iniettiva non hanno determinato alcun caso di morte nè significative variazioni sulla funzionalità e sulle strutture istologiche dei principali organi. Studi di teratogenesi hanno dimostrato che la L-carnitina non determina effetti nocivi sulla gestante, sulla gestazione e sullo sviluppo embriofetale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ischemia miocardica acuta e cronica, angina pectoris, insufficienza cardiaca latente o conclamata, miocardiosclerosi, aritmie e inversione dell'onda T da antidepressivi triciclici, miocarditi «idiopatiche». miopatie. Per la reintegrazione delle perdite di carnitina durante trattamento emodialitico.

Controindicazioni.

Pazienti con ipersensibilità già nota al farmaco.

Effetti secondari.

Poichè la carnitina è un prodotto fisiologico, non si sono mai avuti, con l'uso della sostanza, effetti secondari di alcun tipo.

Speciali precauzioni per l'uso.

La somministrazione endovenosa va eseguita lentamente (2-3 minuti). La soluzione orale va assunta solo previa diluizione.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Il prodotto può essere usato sia in gravidanza che durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non si conoscono interazioni tra L-carnitina ed altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Ischemia miocardica cronica, insufficienza cardiaca latente, miocarditi «idiopatiche», miocardiosclerosi, cardiotossicità da triciclici: 2-3 g al giorno, in 2-3 somministrazioni i.m., e.v. o per via orale: -angina pectoris: 2 g al giorno in 2 somministrazioni i.m. e.v. o per via orale: ischemia-miocardica acuta, insufficienza cardiaca acuta: 3-6 g al giorno in 2-3 somministrazioni e.v. o i.m. - miopatie: 2-4 g al giorno in 2-3 somministrazioni i.m. e.v., o per via orale in funzione dell'entità della sindrome e della risposta clinica.

Reintegrazione delle perdite seguenti a trattamenti emodialitici: 1) trattamento per via endovenosa: 2 g alla fine di ogni seduta emodialitica iniettati direttamente in vena: 2) qualora si preferisca la via orale: 2 g/die tutti i giorni; durante i giorni di dialisi assumere i 2 g in una sommministrazione dopo la fine del trattamento, mentre nei giorni interdialitici assumere i 2 g in due volte, la mattina e la sera.

Sovradosaggio.

Non sono note manifestazioni tossiche da sovradossaggio con la L-carnitina.

Avvertenze.

Essendo la L-carnitina un prodotto fisiologico non presenta alcun rischio di assuefazione nè di dipendenza.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La L-carnitina non provoca alcun effetto negativo sulla capacità di guidare nè sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: MEGLUTOLO O ACIDO MEDROGLUTARICO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il Meglutolo o acido medroglutarico è un composto naturale, ottenuto per sintesi, dotato di attività ipolipidemizzante.

Esperienze condotte su animali da laboratorio hanno rivelato che il Meglutolo è in grado di abbassare il colesterolo plasmatico in animali alimentati sia con dieta normale che con dieta ricca di grassi. Somministrato per via orale si è dimostrato capace di abbassare i livelli del colesterolo e quindi dei trigliceridi e dei fosfolipidi nel siero e di neutralizzare la risposta lipemica e arteriosclerotica indotta da dosi massicce di Vit. D_2.

I risultati farmacologici ottenuti nel corso di studi di carattere internazionale hanno ampiamente dimostrato che l'azione normocolesterolemizzante dell'acido medroglutarico si esplica a livello della trasformazione dell'idrossimetil glutaril CoA in acido mevalonico, inibendo competitivamente l'HMG-CoA reduttasi. L'importanza della inibizione a questo livello è sottolineata dal fatto che detta reazione rappresenta la tappa metabolica fisiologica che condiziona la velocità di sintesi di tutto il processo metabolico che conduce alla sintesi del colesterolo.

Tossicologia.

La DL50 è risultata superiore a 4000 mg/Kg per via orale nel topo e nel coniglio, superiore a 2000 mg/Kg per via intraperitonale nel topo e per via intramuscolare nel coniglio.

Gli studi di tossicità subacuta e cronica hanno evidenziato che l'acido medroglutarico è dotato di una buona tollerabilità; in particolare non si sono constatate alterazioni a carico dello sviluppo corporeo, della crasi ematica, dei parametri ematochimici e a carico di organi interni ed apparati.

Studi specifici condotti al fine di valutare eventuali attività teratogene e mutagene sono risultati negativi.

Farmacocinetica.

Dagli studi effettuati risulta che l'acido medroglutarico, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente ed in modo completo nel tubo digerente e si concentra elettivamente nel parenchima epatico. L'eliminazione sua e dei suoi metaboliti avviene prevalentemente per via urinaria e a livello polmonare.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

L'acido medroglutarico a livello clinico risulta attivo e ottimamente tollerato in vari tipi di dislipidemia, rivelando una netta azione normolipemizzante. In particolare trova impiego nel trattamento delle iperdislipidemie primitive refrattarie alla sola terapia dietetica.

Controindicazioni.

L'acido medroglutarico non deve essere somministrato in casi di funzionalità epatica, renale o cardiaca gravemente compromessa e nei casi di ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto.

Effetti indesiderati.

Fino ad ora non si sono evidenziati effetti collaterali di particolare rilevanza alle dosi indicate.

Particolari precauzioni d'uso.

Vedere controindicazioni.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Da non usare in gravidanza e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Fino ad ora non sono state evidenziate interazioni negative con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

La dose abituale è di 1,5-3 g al dì.

Sovradosaggio (sintomi, interventi d'emergenza, antidoti).

Non è stato mai segnalato alcun sintomo da sovradosaggio.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

L'acido medroglutarico non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: MESOGLICANO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il mesoglicano è un mucopolisaccarride eparinico isolato con procedimento originale dalla parete aortica di giovani mammiferi. Esplica le sue proprietà farmacologiche sia a livello plasmatico (attivazione della fibrinolisi, diminuzione della viscosità, aumento della deformabilità eritrocitaria, effetto chiarificante per release della lipoproteinlipasi) sia a livello della parete arteriosa (effetto protettivo verso la penetrazione di macromolecole lipoproteiche aterogene ed inibente la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce della media).

In virtù del suo potere profibrinolitico la sostanza interviene efficacemente in tutte le situazioni caratterizzate da difetto della fibrinolisi interessanti sia il settore arterioso che venoso; il mesoglicano risulta quindi particolarmente utile nella terapia e nella prevenzione degli stati trombofilici.

Proprietà tossicologiche.

Impiegato per diverse vie di somministrazione ed in più specie animali, ha rivelato una bassa tossicità: la DL50 nel ratto e nel topo non è determinabile e comunque è 4 g/Kg per via orale e 2 g/Kg per via i.p.

Anche gli studi sulla tossicità cronica hanno dimostrato l'assenza di effetti tossici. Inoltre il mesoglicano non ha evidenziato effetti embriofetotossici ed è sicuramente non mutageno.

Farmacocinetica.

Studi di cinetica sul prodotto marcato con tritium, condotti nel ratto e nella scimmia, hanno evidenziato un picco massimo di assorbimento a 30' nel ratto ed alla 2ª ora nella scimmia, dopo somministrazione orale.

La condizione di steady-state si mantiene fino alla 7ª ora dalla somministrazione in entrambe le specie anamali. Ciò presumibilmente è riconducibile alla lenta cessione del farmaco, inizialmente catturato dalla parete gastroenterica.

Dopo somministrazione endovenosa si osserva un comportamento diverso e comunque in accordo con quanto riportato in letteratura per prodotti analoghi: i massimi livelli ematici si raggiungono pressochè istantaneamente con successiva rapida caduta entro la prima ora, secondo un andamento bifasico.

L'escrezione urinaria nelle 48 ore dopo somministrazione endovenosa è contenuta nel range 35-60% della dose.

Studi di tropismo tissutale hanno evidenziato interessanti concentrazioni di farmaco soprattutto a livello dei parenchini renale ed epatico, del cuore e della parete aortica.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Il mesoglicano è indicato nelle vasculopatie atero-arteriosclerotiche periferiche , cerebrali e coronariche; negli stati tromboembolici ed in tutte le malattie secondarie a deficit della fibrinolisi sia del distretto arterioso che venoso (tromboflebiti recidivanti, sindrome postflebitica, liposclerosi venosa). Risulta utile nel trattamento della patologia iperdislipidemica per la sua efficace azione lipoproteinlipasica.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto.

Diatesi e malattie emorragiche.

Effetti indesiderati.

Il mesoglicano è dotato di un elevato grado di maneggevolezza: non ha indotto allo stato attuale delle conoscenze, manifestazioni secondarie.

Speciali precauzioni d'uso.

L'uso del preparato non comporta particolari precauzioni.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Non si hanno informazioni sull'utilizzazione del farmaco in caso di gravidanza e di allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note finora interazioni nocive con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione (Salvo diversa prescrizione medica).

Per via orale 24 mg 2 volte al dì. 30-60 mg al dì per via intramuscolare.

Sovradosaggio.

Non sono noti sintomi da riferirsi ad iperdosaggio del prodotto.

Avvertenze.

In caso di comparsa di eruzioni cutanee o di altre manifestazioni di ipersensibilità, è necessario interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: METISOPRINOLO

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il metisoprinolo è un agente antivirale immuno-modulatore in grado di inibire la replicazione di molti ceppi sia di virus RNA che di virus DNA (azione antivirale diretta).

L'azione antivirale indiretta si esplica attraverso la stimolazione delle difese dell'organismo ospite, inducendo un aumento dell'attività cellulo-mediata.

Tossicologia.

Tossicità acuta: è stata valutata con trattamento per via orale la DL50 nel ratto e nel Mus musculus, in entrambe le specie animali si è rilevata superiore a 4000 mg/Kg, dosaggio di molto superiore a quello raggiungibile nella pratica clinica.

Tossicità cronica: le indagini condotte su ratti e gatti trattati per via orale per 180 gg. con dosi varianti da 250 a 750 mg/Kg/die hanno documentato una buona tollerabilità sistemica non determinando nè casi di morte, nè significative alterazioni patologiche sia sulla funzionalità che sulla struttura istologica dei vari organi presi in esame.

Elementi di farmacocinetica.

Il metisoprinolo è bene assorbito per via orale e presenta buoni livelli ematici già entro mezz'ora dall'ingestione, con un picco alla 3ª ora e una caduta dei livelli ematici attorno alla 6ª ora.

È dotato di buona diffusione tissutale; l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale sotto forma di acido urico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Depressione del sistema immunocompetente con particolare riferimento alle affezioni di natura virale, quali affezioni Herpetiche.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale nei confronti del componente.

Effetti indesiderati.

Durante la somministrazione si può determinare un momentaneo aumento dell'acido urico, dovuto alla metabolizzazione delle molecole, ma si ha sempre un ritorno ai valori normali con l'interruzione della terapia.

Speciali precauzioni d'uso.

Al di fuori della cautela con la quale il farmaco va usato in pazienti gottosi, non vi sono da osservare particolari precauzioni d'uso.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Malgrado l'assenza completa di effetti teratogeni negli animali, la somministrazione a donne gravide da meno di 4 mesi deve essere valutata in relazione alla gravità della affezione in corso. Poichè il farmaco si trova nel plasma in concentrazione molto bassa il suo uso durante l'allattamento non costituisce alcun problema.

Interazioni medicamentose ed altre.

Pur non presentando interazione con altri farmaci è da evitare l'associazione con cortisonici, globuline, citostatici, antilinfocitari che agiscono negativamente sull'attività farmacologica della sostanza.

Posologia

a) Adulti: 3 - 4 g/die suddivisi in 4 - 8 somministrazioni.
b) Bambini: 50 - 10 mg/Kg/die.

Sovradosaggio.

Essendo la DL50 del farmaco molto elevata (più di 40 volte superiore alla dose terapeutica), non sono descritti casi di sovradosaggio da metisoprinolo.

Avvertenze.

Il metisoprinolo deve essere somministrato con precauzione nei pazienti gottosi a causa del possibile aumento dei tassi di acido urico: in caso di trattamenti prolungati, tali pazienti devono essere periodicamente controllati.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non ha alcun effetto negativo sulla capacità di guidare nè sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: MINOXIDIL

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il minoxidil è una sostanza ad azione prolungata, attiva per via orale, in grado di ridurre elevati valori pressori, sia sistolici che diastolici, rilascia selettivamente la muscolatura liscia arteriolare, con riduzione delle resistenze periferiche vascolari ed abbassamento dei valori pressori sistemici. Questi effetti non sono accompagnati da una diminuita perfusione tissutale nè interferiscono con i normali riflessi vasomotori. Con una dose orale efficace, i valori pressori normalmente iniziano a diminuire nell'arco della prima mezz'ora, raggiungono il minimo nell'arco di 2-3 ore e tendono a tornare ai valori di partenza con una frequenza del 30% al giorno. L'entità della risposta ipotensiva è correlata con l'entità dei valori diastolici di base.

Durante la somministrazione giornaliera vi è un effetto di accumulo che ragginge uno stato di equilibrio dopo 3-7 giorni.

Il minoxidil è particolarmente indicato nel trattamento dell'ipertensione stabile, dal momento che questo tipo di ipertenzione è caratterizzato da un aumento delle resistenze vascolari periferiche.

Non ha azione diretta di stimolo sul cuore nè stimola direttamente il riassorbimento idro-elettrolitico da parte del rene.

Tuttavia la somministrazione di minoxidil provoca un aumento mediato riflesso della frequenza cardiaca, della ritenzione idrosalina e dei vaolori plasmatici di renina.

La concomitante somministrazione di diuretici e di farmaci dotati di attività di blocco β adrenergico è in grado di controllare la gravità di questi effetti secondari.

Quando si ritiene necessaria una diminuzione dei valori pressori superiore a 30 mmHg, si consiglia di somministrare il farmaco due volte al giorno per mantenere le variazioni diurne nell'arco dei 10 mmHg.

Nelle ipertensioni complicate da danno agli organi bersaglio (encefalopatia, cefalea, proteinuria, retinopatia, ipertrofia cardiaca, angina pectoris, scompenso cardiaco ed insufficienza renale), il trattamento con minoxidil, somministrato in associazione ad un diuretico e ad un β bloccante, riduce i valori pressori e fa regredire la gravità del danno d'organo.

Il minoxidil causa negli animali da esperimento due tipi di lesioni cardiache. Nei cani è stata osservata macroscopicamente una lesione emorragica a livello dell'atrio destro con un dosaggio pari o superiore a 1 mg/Kg per un periodo di 1 mese o più. A livello microscopico si è evidenziato che le cellule miocardiche erano sostituite da poliferazione fibroblastica ed angioblastica con deposizione di emosiderina nei fagociti. In molte specie animali non primati, trattate per un periodo di tempo più breve, fu evidenziata una perdita di citoplasma nelle cellule del muscolo papillare del ventricolo sinistro. Questa lesione era simile nell'aspetto alle lesioni prodotte da altri vasodilatatori periferici e farmaci ad azione simpaticomimetica. A livello della specie primati non sono state evidenziate lesioni. Al presente non vi sono evidenti segni che il Minoxidil provochi lesioni cardiache nell'uomo.

La DL_{50} nel ratto è compresa fra 1321 e 3492 mg/Kg e nel topo fra 2456 e 2648 mg/Kg.

L'assorbimento gastro intestinale è rapido, di entità pari al 95% della dose somministrata. I picchi sierici del Minoxidil si ottengono nella prima ora con una emivita media di 4,2 ore. Non si lega alle proteine plasmatiche, non penetra nel S.N.C. nè si accumula nei tessuti corporei. Il suo metabolismo avviene principalmente attraverso la congiunzione con acido glucuronico.

I metaboliti sono eliminati principalmente con le urine e possono venir rimossi con l'emodialisi nei pazienti anefrici. L'emodialisi tuttavia non annulla gli effetti farmacologici del Minoxidil.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ipertensione refrattaria al trattamento con dosi tollerabili di un diuretico più un secondo farmaco antipertensivo. Il Minoxidil va associato ad un farmaco attivo sul Sistema Nervoso Simpatico e ad un diuretico adeguato (quasi sempre un diuretico attivo sulla branca ascendente dell'ansa di Henle).

Controindicazioni.

È controindicato nel feocromocitoma.

Effetti indesiderati.

Durante il trattamento possono insorgere: edema periferico con o senza aumento di peso, aumento della frequenza cardiaca; versamento pericardico, ipertricosi; temporanea diminuzione dei valori dell'ematocrito e dell'emoglobina, temporaneo aumento dei valori di creatininemia e di azotemia, raramente leucopenia, trombocitopenia. Meno frequentemente si possono verificare: ipotensione, intolleranza gastrointestinale, rash, tensione mammaria.

Speciali precauzioni d'uso.

Non si raccomanda l'uso di Minoxidil in pazienti affetti da ipertensione labile o moderata e neppure nei casi di ipertensione regredibile solo con trattamento chirurgico, quali ad esempio: coartazione aortica, aldosteronismo primitivo, stenosi nell'arteria renale.

Nei bambini il Minoxidil va impiegato solo nei casi di assoluta necessità.

Nella maggior parte dei pazienti sono evidenti un allungamento, un ispessimento ed una iperpigmentazione dei peli (ipertricosi) senza evidenti anomalie endocrine. Inizialmente questa ipertricosi si evidenzia dapprima a livello del volto da 3 a 6 settimane dopo l'inizio della terapia, può diminuire di intensità nel corso di terapie prolungate ed è reversibile da 1 a 3 mesi dopo la sospensione del trattamento. È consigliabile informare tutti i pazienti di questo effetto collaterale prima di iniziare la terapia con Minoxidil. Pazienti che abbiano sofferto di un episodio infartuale dovrebbero essere trattati con Minoxidil solo dopo la stabilizzazione delle condizioni cardiache.

Se usato da solo, può causare una notevole ritenzione idrosalina con conseguente formazione di edemi, gonfiore al volto, alle palpebre, alle mani, distensione delle vene del collo, epatomegalia, positività del reflusso epatogiugulare. una radiografia al torace può mettere in evidenza un ingorgo vascolare polmonare. Le condizioni cliniche di alcuni pazienti con scompenso congestizio sintomatico possono peggiorare in simili circostanze. Il trattamento diuretico da solo o associato ad una dieta iposodica può ridurre questi effetti. La mancata risposta a queste misure correttive può richiedere una temporanea sospensione della terapia per uno o due giorni, con conseguente possibile perdita parziale del controllo pressorio. Pazienti affetti da alterazioni coronariche sconosciute potrebbero andare incontro ad episodi anginosi, a meno che non vengano protetti nei confronti della tachicardia indotta dal Minoxidil con farmaci dotati di attività di blocco β adrenergico o da altri farmaci che sopprimono l'attività del Sistema Nervoso Simpatico. Prima di iniziare una terapia con Minoxidil è prudente proteggere con tali farmaci i pazienti affetti da angina pectoris instabile o di recente insorgenza. I pazienti con potenziale rischio di versamento pericardico devono essere accuratamente controllati prima e durante la terapia e trattati adeguatamente (test di funzionalità renale, ECG, ecocardiogramma, RX del torace, etc., inizialmente ogni 1-3 mesi; dopo stabilizzazione ogni 6-12 mesi).

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

La sicurezza d'impiego del Minoxidil nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento non è stata ancora chiarita. Studi sugli animali non hanno comunque dimostrato alcun effetto teratogeno.

In caso di gravidanza va pertanto valutato il rapporto rischio-beneficio, mentre l'allattamento va sospeso.

Interazioni medicamentose ed altre.

L'effetto del Minoxidil sui valori pressori è sinergico con quello di altri farmaci antiipertensivi. L'interazione del Minoxidil con altri farmaci che possono provocare ipotensione ortostatica può portare ad una eccessiva riduzione dei valori pressori.

I pazienti con ipertensione maligna già in trattamento con guanetidina, pertanto, vanno attentamente monitorati, quando si associa il Minoxidil (ricovero se necessario).

Posologia e modo di somministrazione.

La dose usuale nell'adulto varia da 5 mg/die a 40 mg/die. La dose massima consigliata è di 100 mg/die. La terapia può essere iniziata con dosi giornaliere singole o suddivise. Se la diminuzione desiderata dei valori diastolici supera i 30 mmHg.la somministrazione più volte al giorno può rendere meno gravi le fluttuazioni diurne. Gli aggiustamenti del dosaggio dovrebbero essere effettuati ad intervalli di 3 giorni o più. Una riduzione più rapida dei valori pressori potrà essere ottenuta con il monitoraggio continuo della pressione ed aumentando il dosaggio di 5 mg ogni 6 ore. Pazienti in dialisi possono richiedere dosi più basse di farmaco. Prima di iniziare la terapia con Minoxidil si raccomanda di aggiustare la terapia con il diuretico, più un farmaco ad attività beta-bloccante. Qualora vengano impiegati altri farmaci ad attività inibente il Sistema Nervoso Simpatico, la dose iniziale di Minoxidil va ridotta.

Pazienti al di sopra dei 12 anni.

Dose iniziale: 5 mg come dose singola o divisa in 2 somministrazioni giornaliere.

Aumenti: 5-10 mg/die, ogni 3 giorni, fino al raggiungimento di 50mg/die; poi incrementi di 25 mg/die fino ad un massimo di 100 mg/die.

Pazienti al di sotto dei 12 anni.

Dose iniziale: 0,2 mg/kg come dose singola o divisa in 2 somministrazioni giornaliere.

Aumenti: O,1 mg - 0,2 mg/kg/die, ogni 3 giorni, fino ad un massimo di 1 mg/kg/die (non oltre 50 mg/die).

a) *Diuretici.*

Il Minoxidil va somministrato con un dosaggio di diuretico tale da garantire l'equilibrio elettrolitico in tutti i pazienti non sottoposti a terapia dialitica. Qualora un'eccessiva ritenzione di acqua si traducesse in un aumento del peso corporeo pari ad 1-1,5 kg rispetto al peso base, pur essendo il paziente sottoposto a terapia diuretica a base di tiazidici o clortalidone, si consiglia di associare lo spironolattone, o di sostituire il diuretico con la furosemide. Nei bambini la dose di diuretico dovrebbe essere proporzionale al peso corporeo.

b) *Farmaci ad attività inibente il S.N.S.*

Inizialmente la maggior parte dei pazienti richiede la somministrazione di un farmaco ad attività inibente il Sistema Nervoso Simpatico per contrastare l'aumento della frequenza cardiaca indotta dal Minoxidil. Il farmaco più adatto a tale scopo è un farmaco ad azione beta bloccante ad un dosaggio equivalente a 80-160 mg/die di propranololo.

Possono essere necessarie dosi più elevate qualora la frequenza iniziale del paziente sia superiore alla normale di 20 battiti o quando, in seguito al trattamento, si superi di 10 battiti la frequenza prettattamento. Qualora i beta bloccanti fossero controindicati, si potranno usare la clonidina o l'α - metildopa, iniziando la loro somministrazione 24 ore prima dell'inizio della terapia con Minoxidil.

Sovradosaggio.

Episodi di grave ipotensione si possono verificare in seguito ad azione residua di blocco del Sistema Nervoso Simpatico (effetto simil guanetidinico o blocco α adrenergico). La terapia raccomandata per tali manifestazioni è a base di infusioni endovenose di soluzione saline normale. È consigliabile evitare la somministrazione di farmaci simpaticomimetici, data la loro eccessiva azione cardiostimolante.

Solo in caso di inadeguata perfusione degli organi vitali, andranno impiegati farmaci quali: fenilefrina, angiotensina II e vasopressina, che antagonizzano l'azione del Minoxidil. Lo stesso può essere rimosso mediante dialisi.

Avvertenze.

Circa il 3-4% dei pazienti trattati con Minoxidil hanno manifestato versamenti pericardici. In più della metà di questi pazienti il versamento si era già manifestato prima dell'inizio dello studio oppure si trattava di pazienti dializzati. La maggior parte dei versamenti osservati in pazienti non dializzati furono attribuiti a fattori quali: uremia, sovraccarico, scompenso congestizio, apertura di shunt artero-venosi, malattie infettive, autoimmuni o a carico del tessuto connettivo.

I pazienti in trattamento con Minoxidil vanno sottoposti a controlli periodici e, qualora insorgessero tali eventi, si dovrà procedere ad una mirata terapia.

Una ritenzione idrica che porti ad un aumento di peso superiore a 1-1,5 kg rispetto al peso base può diminuire l'effetto del Minoxidil, perciò è opportuno suggerire al paziente di limitare l'assunzione di sale con la dieta. Subito dopo l'inizio della terapia con Minoxidil nel 60% dei pazienti si verificano alterazioni ecografiche a carico dell'onda T. A carico del tratto ST si possono verificare alterazioni, senza tuttavia che si manifestino segni di ischemia miocardica. Queste alterazioni asintomatiche solitamente spariscono proseguendo nel trattamento. Il tracciato riprende le sue caratteristiche primitive se la terapia con Minoxidil viene sospesa.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono stati segnalati effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: MIOCAMICINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'azione di questo antibiotico macrolide, basata sull'inibizione della sintesi proteica batterica, si svolge sui microoganismi aerobi e anaerobi Gram-positivi (streptococchi, Stafilococchi, Pneumococchi, Clostridi, Corinebatteri, Peptococchi, Peptostreptococchi) e su alcuni Gram-negativi (B. pertussis, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Batterioidi, Clamidie, Legionella pneumofila), anche se betalattamasi produttori.

La miocamicina è inoltre attiva sull'Ureaplasma e su forme batteriche prive di parete come Mycoplasma pneumoniae e forme L.

La miocamicina non induce resistenze crociate verso altri antibiotici macrolidi ed è spesso attiva contro i germi eritromicino-resistenti.

La tossicità sperimentale di miocamicina risulta molto bassa. La DL/50 per os nel topo, nel ratto e nel cane è maggiore di 5000 mg/kg. La DL/50 per via endoperitoneale nel topo e nel ratto è anch'essa maggiore di 5000 mg/kg.

Inoltre la miocamicina risulta priva di effetti embrio-fetotossici e teratogenici nel coniglio e mutagenici.

La miocamicina, assorbita ottimamente per via orale anche in presenza di cibo, raggiunge rapidamente elevati tassi ematici (picco ematico dopo 30'); si lega debolmente con le proteine plasmatiche; diffonde rapidamente anche in forma di metaboliti attivi, nei liquidi biologici e nei tessuti dove raggiunge concentrazioni più alte e più persistenti di quelle ematiche; viene eliminata come tale ed in forma di metaboliti attivi, prevalentemente per via biliare e, in minor misura, per via renale e salivare.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Infezioni dell'adulto e del bambino sostenute da germi sensibili alla miocamicina.

Bronchiti, polmoniti, tonsilliti, faringiti, rinofaringiti, sinusiti, otiti medie, scarlattina, foruncolosi, piodermiti, flemmoni etc.

Infezioni odontostomatologiche, urogenitali e delle vie biliari da germi sensibili.

Può essere somministrato anche in pazienti allergici alla penicillina.

Controindicazioni.

Accertata ipersensibilità individuale alla miocamicina.

Effetti indesiderati.

Fino ad ora non si sono rilevati effetti collaterali di particolare rilevanza nei pazienti trattati con miocamicina. In qualche caso sono stati osservati modesti disturbi a localizzazione gastro-intestinale (dolore, distensione addominale, nausea, vomito, diarrea, anoressia) o manifestazioni cutanee transitorie (prurito, eruzioni cutanee).

Speciali precauzioni per l'uso.

Il trattamento con Miocamicina come altri antibiotici, può dar luogo a superinfezioni da agenti batterici resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'istituzione di una terapia idonea. Nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto diretto controllo medico.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nella donna in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni negative con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione per adulti e per bambini.

Adulti: la posologia giornaliera è compresa fra 900 e 1800 mg suddivisi in 2-3 somministrazioni per via orale.

Il dosaggio medio è di 1200 mg giornalieri in due somministrazioni. Nelle infezioni gravi, il dosaggio giornaliero può essere aumentato fino a 1800 mg in tre somministrazioni.

Bambini: la posologia base giornaliera è di 35 mg per kg di peso corporeo, da suddividere in due somministrazioni a distanza di 12 ore.

Pertanto si consiglia il seguente schema posologico:

fino a 2 anni: 200 mg ogni 12 ore (mattino e sera);
da 2 a 6 anni: 300 mg ogni 12 ore (mattino e sera);
oltre i 6 anni: 400 mg ogni 12 ore (mattino e sera);
(il cucchiaino di 4 ml è dosato a 200 mg).

A giudizio del medico la posologia-base giornaliera può essere elevata a 50 mg per kg di peso corporeo. In pratica questa posologia può essere attuata somministrando le dosi singole sopraindicate ogni 8 ore, ossia tre volte al giorno.

Per la preparazione dello sciroppo aggiungere nel flacone acqua potabile utilizzando l'annesso misuratore, quindi agitare a lungo energicamente.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

Non sono stati segnalati fino ad oggi casi di sovradosaggio.

Avvertenze.

Nei trattamenti prolungati, in soggetti con insufficienza epatobiliare, si consiglia di effettuare controlli della funzionalità epatica.

È opportuno evitare la somministrazione nei pazienti con grave insufficienza epatobiliare.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce su tali capacità.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: NETILMICINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Antibiotico aminoglicosidico semisintetico ad attività battericida e ad ampio spettro. Attivo a basse concentrazioni nei confronti dei batteri patogeni: E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter sp., Proteus sp. (indolo-positivi e indolo-negativi inclusi P. Mirabilis, P. Morganii, P. Rettgeri, P. Vulgaris), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus penicillasi produttori e non, inclusi i ceppi meticillino resistenti. In vitro è attivo su ceppi di Haemophilus influenzae, Salmonella sp., Shigella sp., Neisseria sp., Providencia sp., Acinetobacter sp., Aeromonas sp. La Netilmicina è attiva su ceppi resistenti ad altri aminoglicosidi. Agisce sui germi produttori di enzimi fosforilanti e adenilanti mentre è variamente attivo su quelli produttori di enzimi acetilanti.

Tossicologia.

Nelle varie specie di animali la DL_{50} (mg/kg) è risultata essere: topo via i.m. 142, i.p. 186, ratto i.m. 166, i.p. 266, cane i.m. $160 < DL50 < 200$, i.v. $40 < DL50 < 72$. Gli studi di tollerabilità nel ratto, cavia, cane, gatto, coniglio e scimmia hanno evidenziato che la Netilmicina è sostanzialmente meno nefro - e ototossico degli altri aminoglicosidi noti. La netilmicina non presenta analogie strutturali con composti di accertata azione cancerogena. Negli studi di tossicità cronica e durante le sperimentazioni cliniche non ha mai evidenziato fenomeni atti a far supporre potenzialità cancerogenetica.

Farmacocinetica.

Nei pazienti adulti con funzionalità renale normale il picco sierico (circa 7 mcg/ml dopo una dose di 2 mg/kg) si ottiene in 30-60' e le concentrazioni battericide persistono per 8-12 ore. Nei neonati si evidenziano picchi ematici meno elevati ma una più lunga emivita; oltre la settimana di vita la concentrazione sierica decresce come nell'adulto. In presenza di insufficienza renale si presenta inversamente proporzionale alla clearance della creatinina. Il legame sieroproteico è basso, la diffusibilità nei tessuti, escreato e liquidi organici è buona. Distibuendosi nei liquidi extracellulari la sua concentrazione sierica diminuisce se questi aumentano (ascite, edema) come si riduce negli ustionati; nelle 24 ore, il 70% o più della dose somministrata viene escreta attraverso l'emuntorio renale, quasi esclusivamente per filtrazione glomerulare ed in forma immodificata e solo 1-2% attraverso la bile. L'emivita è di circa 2h e 30' e presenta un'elevata correlazione con la clearance della creatinina endogena e con la creatininemia. Le concentrazioni urinarie dopo somministrazioni di 2 mg/kg sono frequentemente superiori a 150 mcg/ml; si trovano tracce nelle urine dopo 30 giorni dalla somministrazione.

La somministrazione di netilmicina per infusione endovenosa della durata di 60', 30' o 3'-5' dà picchi sierici rispettivamente simili, leggermente superiori o circa doppi di quelli che si ottengono con le stesse dosi somministrate per via i.m.

È scarsamente assorbito dal tubo gastroenterico intero. Attraversa la placenta e si ritrova nel latte materno; la sua concentrazione nel liquor è proporzionale al grado di infiammazione delle meningi.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Infezioni sostenute da germi sensibili come: infezioni pleuro-polmonari (bronchiti, broncopolmoniti, pleuriti, empiemi), del rene e genito-urinarie (cistiti, pieliti, cistopieliti, pielonefriti, calcolosi infette, uretriti, prostatiti, vescicoliti), chirurgiche (infezioni perioperatorie, peritoniti, ascessi, flemmoni, osteomieliti, infezioni post-traumatiche a carico delle ossa o tessuti molli, ferite e ustioni infette), ostetrico-ginecologiche (metriti, parametriti, salpingiti, salpingo-ovariti, pelvi, peritoniti, aborto settico, mastiti), stati settici (batteriemie, setticemie, setticopiemie), gastroenteriche e delle vie biliari. La Netilmicina è risultata efficace anche nel trattamento di infezioni sostenute da germi resistenti ad altri aminoglicosidi. Se si sospetta la coesistenza di microrganismi anaerobi bisogna instaurare una adeguata terapia di associazione.

Controindicazioni.

Ipersensibilità accertata alla netilmicina o agli altri aminoglicosidi. *N.B.* I prodotti contenenti alcool benzilico nella composizione, non vanno somministrati ai bambini al di sotto di due anni.

Effetti indesiderati.

Il rischio di manifestazioni indesiderate risulta minimo nei pazienti con funzione renale normale quando la Netilmicina viene somministrata alle dosi consigliate e per il periodo suggerito. Nei pazienti con preesistente danno renale e/o trattati con dosaggi o per periodi superiori a quelli consigliati: lieve e transitorio aumento di azotemia e/o creatininemia, sensazione di instabilità, vertigine, tinnito, ronzii auricolari, ipoacusia ai toni alti. Raramente: esantema, prurito, manifestazioni su base allergica o anafilattica, febbre, cefalea, malessere, anoressia, vomito, dolori addominali, tachicardia, aumento occasionale e transitorio della fosfatasi alcalina o della SGOT, talora con lieve epatomegalia, anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi di norma reversibili, scialorrea, stomatite, disturbi visivi, depressione, confusione. Pazienti con precedenti manifestazioni ototossiche da altri aminoglicosidi sono stati trattati senza ulteriori risentimenti con Netilmicina.

Speciali precauzioni d'uso.

Usare con cautela in presenza di insufficienza renale, nei prematuri, nei lattanti e negli anziani, nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari o in trattamento con farmaci potenzialmente neuro-nefrotossici o che possono indurre blocco neuro-muscolare o sottoposti a trasfusione con sangue citratato.

Gli antibiotici neuro o nefrotossici possono essere assorbiti dalla superfice corporea a seguito di irrigazione o applicazione topica nel corso di interventi chirurgici.

La Netilmicina non va mescolata nella stessa siringa o flacone per fleboclisi con altri farmaci.

Interazioni medicamentose ed altre.

Dovrebbero essere evitate la somministrazione contemporranea o sequenziale di farmaci potenzialmente neuro e/o nefrotossici quali: polimixina D, colistina viomicina, streptomicina e vancomicina, altri aminoglicosidi, alcune cefalosporine (es. cefaloridina), la somministrazione contemporanea di diuretici ad azione rapida e potenzialmente ototossici quali la furosemide, l'acido etacrinico, etc. le trasfusioni con sangue citratato. La contemporanea somministrazione di succinilcolina o tubocurarina o decamentonio potrebbe, teoricamente, causare blocco neuromuscolare, che può essere rimosso con sali di calcio. Il prodotto non va mescolato nella stessa siringa o nello stesso contenitore con alti farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

La Netilmicina può essere somministrata per via intramuscolare o endovenosa; la posologia è identica. La durata abituale del trattamento è di 7-14 giorni per tutti i pazienti, benchè nelle infezioni complicate possa rendersi necessario un trattamento più protratto.

Pazienti con funzionalità renale normale.

Adulti: 2-3 mg/kg ogni 12 oppure 1,3-2 mg/kg ogni 8 ore (orientativamente una dose di 150-200 mg ogni 12 ore oppure 100-150 mg ogni 8 ore per pazienti di 50-90 kg). Bambini: 2-2,5 mg/kg ogni 8 ore, oppure 3-3,75 mg/kg ogni 12 ore. Lattanti e neonati oltre una settimana di vita: 2,5-3 mg/kg ogni 8 ore, oppure 3,75-4,5 mg/kg ogni 12 ore. Prematuri e neonati a termine fino a una settimana di vita: 3 mg/kg ogni 12 ore.

In genere la dose più bassa è indicata nelle infezioni delle vie urinarie e la più elevata nelle infezioni sistemiche. Nelle infezioni non complicate delle vie urinarie può essere sufficiente una posologia di 3 mg/kg die in un'unica somministrazione giornaliera (ad es. un paziente adulto 150 o 200 mg al dì). Nelle infezioni che mettono in pericolo la vita del paziente si possono somministrare, negli adulti, fino a 2,5 mg/kg ogni 8 ore scendendo a 2 mg/kg appena clinicamente possibile, di solito entro 48 ore.

Pazienti con funzionalità renale alterata.

La posologia va adattata al grado di compromissione della funzionalità renale aumentando l'intervallo tra le somministrazioni o somministrando dosaggi ridotti, in base ai valori di creatininemia, secondo le formule:

1) creatininemia (mg/100 ml) x 8 = intervallo in ore fra le dosi.

2) $$\frac{\text{dose iniziale (mg/kg)}}{\text{creatininemia (mg/100 ml)}} = \text{dose di mantenimento ogni 8 h}$$

Somministrazione endovenosa.

È raccomandata nei pazienti con setticemia o in stato di shock ed è preferibile nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, disordini ematologici, gravi ustioni e masse muscolari ridotte. Negli adulti la dose singola può essere diluita in 50-200 ml delle soluzioni compatibili: fisiologica; destrosio 5% e 10%; Ringer e Ringer lattato; Isolyte P.M.E. con destrosio 5%, Travert 10% con Electrolyte n. 2 e n. 3; Destrano 40 al 10% e Destrosio 5% in Polysal; acqua sterile per iniezioni. Nel lattanti e bambini il volume del diluente deve essere adeguato alla necessità di liquidi del paziente. La durata dell'infusione deve essere compresa fra 30' e 2 h. La Netilmicina può essere iniettata lentamente (3-5 minuti) in vena, sia direttamente che attraverso un deflussore. Non deve essere mescolata nella stessa siringa o flacone per fleboclisi con altri farmaci.

Emodialisi.

Un'emodialisi di 8 h può ridurre le concentrazioni sieriche di Netilmicina del 50%, pertanto si consiglia alla fine di ciascun trattamento dialitico la dose di 2 mg/kg per adulti e 2-2,5 mg/kg per bambini.

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio o reazione tossica, la dialisi peritoneale o l'emodialisi accellerano l'eliminazione del farmaco dal circolo.

Avvertenze.

Il rischio di incorrere in effetti collaterali può insorgere soprattutto nei pazienti con funzionalità renale ridotta trattati con dosi più elevate e per periodi di tempo più prolungati rispetto a quelli raccomandati (7-14 giorni). Anche la disidratazione e l'età avanzata del paziente costituiscono fattori di rischio. I pazienti devono essere pertanto ben idratati. In questi pazienti è consigliabile il controllo dei livelli ematici di antibiotico, al fine di evitare picchi sierici superiori a 16 mcg/ml per tempi protratti e livelli minimi superiori a 3 mcg/ml, nonchè delle funzioni renale e cocleovestibolare. Come con gli altri antibiotici il trattamento con Netilmicina può provocare superinfezioni; nel caso si verificassero, sospendere il trattamento e istituire terapia idonea.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: NIPEROTIDINA (PIPERONIL RANITIDINA)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Dati farmacologici e farmacocinetica.

La niperotidina è una sostanza in grado di bloccare i recettori H2 dell'istamina a livello delle cellule parietali gastriche. Il suo meccanismo è apparso negli studi farmacologici e clinici paragonabile a quello della ranitidina, alla cui famiglia di composti appartiene.

La niperotidina dopo l'assorbimento da parte dell'apparato gastroenterico passa prontamente nel circolo ematico.

L'escrezione del farmaco metabolizzato avviene attraverso le normali vie escretrici urinarie e la bile.

Tossicologia.

La DL_{50} nel topo si è rilevata per e.p. 374 mg/Kg e per os 3000 mg/Kg; nel ratto per e.p. 445 mg/Kg e per os 5800 mg/Kg.

Le prove di tossicità cronica non hanno mostrato significative alterazioni dei principali parametri ematologici, ematochimici ed urinari presi in considerazione, nè alterazione macro-microscopiche dei principali organi.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Trova indicazione nelle diverse forme di malattia (peptica), come l'esofagite, da riflusso, l'ulcera gastrica, l'ulcera duodenale, l'ulcera recidiva e quella post-operatoria, la sindrome di Zollinger-Ellison.

È anche indicata in quelle condizioni come la gastrite cronica ipertrofica o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la niperotidina.

Effetti indesiderati.

Cefalea, epigastralgia, diarrea, sonnolenza, vertigini, stipsi, nausea, dolori addominali e rash si sono verificati occasionalmente. Raramente sono stati riscontrati leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e pancitopenia, sempre reversibili.

Aumenti della creatinina plasmatica e delle transaminasi sieriche sono risultati sporadici e di lieve entità. Sono stati riscontrati rari casi di epatite.

Molto raramente sono stati segnalati ginecomastia, disturbi della sfera sessuale, confusione mentale.

Particolari precauzioni d'uso.

Prima di iniziare la terapia con niperotidina nell'ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poichè è stato riscontrato che il trattamento con un antagonista H_2 - istaminico allevia i sintomi associati al carcinoma dello stomaco e ne ritarda perciò la diagnosi. Specialmente in casi di trattamenti prolungati deve essere esercitato un controllo medico rigoroso sugli effetti terapeutici e su eventuali effetti collaterali riscontrati.

Cautela deve essere usata nei pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica.

La sicurezza e l'efficacia della niperotidina nei bambini con meno di dodici anni di età non è stata ancora stabilita.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Non usare la sostanza durante la gravidanza e l'allattamento se non in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non segnalate negli studi clinici effettuati.

Posologia e modalità d'uso.

La posologia consigliata è di 460 mg di niperotidina cloridrato/die, (pari a 420 mg di base) in due somministrazioni, mattina e sera 230 mg (pari a 210 mg di base); nei pazienti con ulcera duodenale possono essere somminitrati in alternativa 460 mg (due compresse da 230 mg o una compressa da 460 mg) in un'unica somministrazione alla sera prima di coricarsi.

La somministrazione della dose giornaliera raccomandata per un periodo di 4 settimane porta a guarigione la maggior parte delle ulcere. Se necessario si può prolungare il trattamento per 6-8 settimane.

Nei casi in cui si ritiene di dover mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, in modo particolare nei pazienti con tendenza a recidive dei fenomeni ulcerosi, si può adottare una terapia di mantenimento con una compressa da mg 230 la sera; tale terapia deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Sovradosaggio.

Gli studi di farmacotossicologia hanno dimostrato la elevata selettività e la scarsa tossicità del prodotto, ciò dovrebbe essere valido anche nell'uomo non presentando pertanto particolari sintomatologie da iperdosaggio.

Nell'eventualità si consiglia terapia sintomatica.

Per rimuovere il prodotto dal sangue si può ricorrere all'emodialisi.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza, vertigini, evitare di guidare o di operare sulle macchine o comunque svolgere attività che richiedano pronta vigilanza.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: NITROGLICERINA (per assorbimento cutaneo).

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La nitroglicerina per applicazione cutanea viene liberata in maniera regolare e continua e viene assorbita in modo continuo, attraverso la pelle stessa, direttamente nel sistema circolatorio; in tal modo il principio attivo arriva agli organi bersaglio (cuore ed estremità) prima di essere inattivato dal fegato. La nitroglicerina così assorbita esplica gli abituali effetti farmacodinamici quali vasodilatazione coronarica e sistemica, sia arteriosa che venosa . Di conseguenza, si ha una riduzione del consumo di ossigeno ed un migliorato apporto di sangue nel miocardio ischemico, con un'efficace prevenzione delle crisi di angina pectoris, sia a riposo che da sforzo. Come dimostrato dalla più recente letteratura, gli effetti emodinamici sulla circolazione sistemica si rivelano utili nel trattamento di forme gravi di insufficienza cardiaca congestizia non controllate con le abituali terapie a base di cardiocinetici e diuretici.

Studi di biodisponibilità dimostrano che l'assorbimento transdermico della nitroglicerina dalla matrice di gel induce livelli plasmatici che perdurano 24 ore. L'effetto terapeutico si raggiunge entro 30 minuti dall'applicazione del cerotto e si protrae fino a 30 minuti dopo la sua rimozione..

Tossicologia.

Tossicità acuta: la DL_{50} della nitroglicerina nel ratto è di 17,5 g/kg e nel Mus musculus di 12,33 g/kg. Tossicità cronica: studiata nel ratto albino in accrescimento alla dose di 300 mg/kg per 180 gg. per via epicutanea, non ha determinato alcuna significativa modifica dell'accrescimento corporeo, né della crasi ematica né di altri parametri biologici presi in esame, né alterazioni istologiche dei principali organi.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Prevenzione e trattamento dell'angina pectoris a riposo e da sforzo, fase di stabilità o instabilità, associata o conseguente ad insufficienza coronarica, coronaropatie, occlusione coronarica e infarto miocardico acuto.

Controindicazioni.

Ipersensibilità nota ai nitroderivati, anemia grave, shock e stati di collasso, ipotensione arteriosa marcata, aumentatata pressione intraoculare o intracranica.

Effetti indesiderati.

L'effetto indesiderato più frequente è la cefalea, specialmente quando vengono somministrate alte dosi, che può essere trattata con i comuni analgesici. Se la cefalea persiste il dosaggio della nitroglicerina deve essere ridotto.

Sono stati segnalati i seguenti effetti: ipotensione arteriosa, tachicardia, lipotimia, palpitazioni, vampate di calore, vertigini, nausea, vomito e dermatite. Fatta eccezione per la dermatite questi sintomi sono attribuiti agli effetti farmacologici della nitroglicerina, tuttavia possono essere dovuti a sovradosaggio. Se i sintomi persistono, il dosaggio della nitroglicerina deve essere ridotto o la terapia interrotta. Tali effetti possono essere aggravati dal consumo contemporaneo di alcoolici.

Specie nei pazienti anziani può verificarsi ipotensione posturale; di ciò devono essere avvertiti i pazienti affinchè evitino bruschi cambiamenti di posizione.

La vasodilatazione provocata dal farmaco inoltre può causare rilassamento di tutta la muscolatura liscia (bronchiale, del tratto biliare, intestino, uretra e utero).

La tollerabilità locale è stata generalmente buona. In alcuni soggetti tuttavia si è potuto notare lieve arrossamento, prurito o bruciore al sito di applicazione; tali sintomi tuttavia scompaiono a distanza di poche ore e senza adottare alcun provvedimento.

Speciali precauzioni d'uso.

Nell'infarto miocardico acuto e nell'insufficienza cardiaca acuta il preparato va impiegato solo sotto attenta sorveglianza clinica del paziente. La nitroglicerina per applicazione cutanea non è indicata nella terapia delle crisi anginose acute che richiedono l'associazione di nitroderivati a rapida azione.

In caso di sospensione del trattamento nei pazienti anginosi, la dose e la frequenza delle applicazioni vanno ridotte gradualmente in un periodo di 4-6 settimane, per prevenire improvvise reazioni da sospensione, che sono caratteristiche di tutti i vasodilatatori appartenenti alla classe dei nitroderivati. Si raccomanda di rimuovere il sistema prima della cardioversione o di una defibrillazione.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Si raccomanda cautela nell'uso in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

In presenza di crisi anginose acute si possono somministrare contemporaneamente nitroderivati ad azione rapida. Il farmaco si può associare con beta bloccanti. La somministrazione contemporanea di fenobarbital può aumentare il metabolismo, abbassando i livelli plasmatici senza tuttavia effetti sulla risposta emodinamica. L'etanolo può bloccare i processi metabolici con conseguente esaltazione dell'attività della nitroglicerina. L'indometacina può inibire la vasodilatazione periferica probabilmente attraverso un meccanismo di inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Posologia e modo di somministrazione.

La risposta ai nitroderivati differisce da individuo a individuo. Iniziare con la dose minima aumentando, in caso di bisogno, di 5 cm^3 ogni 5-7 giorni fino a che gli attacchi anginosi e l'uso di nitroglicerina sublinguale non siano ridotti al minimo.

La nitroglicerina può essere applicata su qualsiasi conveniente area cutanea, ma preferibilmente sul torace. Se necessario, la zona deve essere depilata. Non applicare il sistema transdermico di nitroglicerina sulle parti distali degli arti, il sistema deve essere lasciato in loco per 24 ore, onde indurre livelli ematici costanti di nitroglicerina. È opportuno variare ogni giorno la zona di applicazione del cerotto.

Nel periodo di applicazione del cerotto possono essere adottate tutte le abituali misure igieniche; una particolare attenzione è tuttavia necessaria durante la doccia al fine di evitare il distacco del cerotto stesso.

Detergere accuratamente la cute prima di ogni applicazione.

Sovradosaggio.

Il dosaggio idoneo deve essere valutato in base alla risposta clinica. Dosi elevate di nitroglicerina possono talvolta indurre una riduzione troppo brusca della pressione arteriosa. Con la nitroglicerina per applicazione cutanea, grazie alla liberazione controllata della nitroglicerina, il rischio di iperdosaggio è raro. In caso di sovradosaggio l'effetto può essere rapidamente soppresso asportando il sistema dalla cute. L'eventuale caduta della pressione arteriosa ed i sintomi del collasso possono essere trattati sollevando gli arti inferiori del paziente.

Avvertenze.

L'impiego specie prolungato di prodotti per uso topico può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso sospendere il trattamento ed istituire idonea terapia. Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza al farmaco.

Durante il trattamento è opportuno evitare o limitare al massimo l'assunzione di bevande alcoliche.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Poichè alcuni eventuali effetti secondari (ipotensione ortostatica, nausea, vertigine) possono attenuare le capacità di reazione all'inizio della terapia, si raccomanda prudenza nel traffico stradale e nell'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: NITROGLICERINA (per assorbimento transmucosale).

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La nitroglicerina è una sostanza della quale sono note le proprietà farmacologiche a livello cardiovascolare.

Esse comprendono:

— Riduzione del ritorno venoso al cuore.

— Riduzione della resistenza arteriolare periferica.

— Riduzione del consumo miocardico di O_2.

— Ridistribuzione del flusso coronarico a favore degli strati sottoendocardici soprattutto in corso di ischemia e nei distretti ad essa interessati.

L'assorbimento di nitroglicerina per via sublinguale è caratterizzato da un'estrema rapidità. Il picco plasmatico viene, infatti, raggiunto in 4 minuti. Grazie a questa proprietà la nitroglicerina è, divenuta da tempo il farmaco d'elezione nel trattamento immediato delle crisi anginose. L'emivita della nitroglicerina è, tuttavia, molto breve con tempi compresi fra 1 e 3 minuti.

L'associazione di nitroglicerina con una matrice fatta di idrossipropilmetilcellulosa ad assorbimento transmucosale con applicazione sulla mucosa gengivale, che realizza una liberazione costante e continua di nitroglicerina, ha permesso di ottenere una formulazione in grado di fornire adeguate concentrazioni ematiche fino a 5 ore, tali da proteggere i pazienti dall'attacco anginoso già dopo 5 minuti dalla somministrazione e fino a 5 ore dall'inizio dell'applicazione. Le prove tossicologiche su diverse specie animali hanno dimostrato che è ben tollerata e non è teratogena nè mutagena.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Profilassi e trattamento dell'angina pectoris.

Controindicazioni.

Ipersensibilità nota ai nitroderivati, aumentata pressione intraoculare o intracranica, anemia grave, emorragia cerebrale, trauma cranico, ipotensione posturale, infarto miocardico acuto e recente.

Effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati predominanti sono cefalee e rossore facciale; in caso di intensità particolarmente grave, basta interrompere la terapia e l'effetto indesiderato scompare in pochi minuti. In pazienti particolarmente sensibili il prodotto può dar luogo a fenomeni irritativi nel punto di applicazione. Sono stati segnalati a seguito dell'uso di nitroderivati rari casi di eruzioni allergiche cutanee e di dermatite esfoliativa.

Possono inoltre comparire gli effetti tossici caratteristici della nitroglicerina: vampate di calore, vertigini, spossatezza, palpitazione, irrequietezza, nausea e vomito, metaemoglobinemia, segni di ipotensione posturale compresa la sincope. Tali effetti collaterali possono attenuare le capacità di reazione all'inizio della terapia (prudenza nel traffico stradale); nel caso di una loro persistenza andrà ridotto il dosaggio o interrotto il trattamento.

Speciali precauzioni d'uso.

La nitroglicerina si presenta sotto forma di compresse per applicazione transmucosale, costituite da un polimero inerte nel quale è dispersa la nitroglicerina. La compressa (2,5 mg) va posta sulla mucosa gengivale dell'arcata dentaria superiore all'interno del labbro.

Si consiglia di alternare il lato di applicazione.

Essa non va succhiata ne masticata. Se incidentalmente venisse ingerita, basta sostituirla con un'altra senza che si verifichi nessun altro inconveniente. Anche nei portatori di protesi dentarie l'applicazione delle compresse non comporta difficoltà.

È necessario somministrare la dose minima efficace; infatti l'uso eccessivo può portare allo sviluppo di tolleranza.

Bisogna interrompere la somministrazione della sostanza se compaiono turbe della visione o secchezza delle fauci.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Si raccomanda cautela nell'uso in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Le sostanze vasodilatatrici, antiipertensive e diuretiche possono potenziare l'effetto ipotensivo dei nitrati, soprattutto negli anziani.

La nitroglicerina può agire come antagonista fisiologico della noradrenalina, acetilcolina e istamina.

L'alcool può rafforzare l'intensità di alcuni effetti collaterali: pertanto durante il trattamento è opportuno limitare l'assunzione di bevande alcooliche. L'alcool potrebbe inoltre accentuare i sintomi di ischemia cerebrale.

Posologia e modo di somministrazione.

La durata di azione è correlata al tempo di dissoluzione della compressa, per cui la copertura terapeutica è assicurata dalla presenza fisica della stessa.

Si consiglia il seguente schema posologico:

Angina pectoris

Il ritmo di somministrazione consigliato è:

— pazienti sofferenti solo occasionalmente di crisi anginose: la compressa (2,5 mg) va applicata al comparire dei primi sintomi;

— pazienti nei quali la crisi anginosa compare in corrispondenza di stimoli determinati; la compressa (2,5 mg) va applicata qualche minuto prima di esporsi alla situazione scatenante;

— pazienti nei quali sia indicata una terapia cronica: il dosaggio e la frequenza di somministrazione vanno accuratamente scelti dal medico curante in rapporto alle condizioni di base del paziente. In linea di massima le compresse possono essere applicate per tre o più volte al giorno a seconda della velocità di dissoluzione nel singolo paziente. Se si presentasse un attacco anginoso mentre la compressa è ancora nella sua sede di applicazione, si può aggiungere un'altra compressa dall'altro lato della bocca. Se, invece, la crisi anginosa sopravviene quando la compressa si è già sciolta, si aumenti la frequenza di somministrazione.

In caso di sospensione del trattamento nei pazienti anginosi, la dose e la frequenza delle applicazioni vanno ridotte gradualmente in un periodo di 4-6 settimane per prevenire improvvise reazioni da sospensione, che sono caratteristiche di tutti i vasodilatatori appartenenti alla classe dei nitroderivati.

Sovradosaggio.

L'intossicazione da nitroglicerina si presenta con vomito, agitazione, cianosi, metaemoglobinemia e sincope.

Nel caso vengano inghiottite numerose compresse, le contromisure comprendono aspirazione e lavaggio gastrico oltre ad un attento controllo delle funzioni respiratorie e circolatorie. Naturalmente vanno subito adottate tutte le procedure, anche di posizione fisica, che facilitano il ritorno venoso.

Avvertenze.

La compressa (2,5 mg) non va masticata nè succhiata nè inghiottita.

La compressa (2,5 mg) non interferisce con l'ingestione di cibo o bevande.

È possibile la comparsa di assuefazione al preparato e di assuefazione crociata con altri nitroderivati.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

All'inizio della terapia alcuni effetti collaterali possono attenuare la capacità di reazione, per cui è opportuno usare prudenza nel nel traffico stradale e nell'uso di meccanismi di precisione.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: NORFLOXACINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La Norfloxacina, è un nuovo acido organico antibatterico la cui struttura chimica è la seguente: Acido 1-etil-6-fluoro-1, 4-diidro-4-ossi-7-(1-piperazinil)-3-chinolin-carbossilico.

L'atomo di fluoro in posizione 6 fornisce un aumento di potenza contro i microorganismi gram negativi e l'anello piperazinico in posizione 7 è responsabile dell'attività contro lo Pseudomonas.

La Norfloxacina possiede un ampio spettro di azione antimicrobica verso i batteri aerobi gram positivi e gram negativi.

La Norfloxacina è attiva contro microorganismi che sono resistenti all'acido nalidixico, ossolinico e pipemidico, cinoxacina e composti correlati.

La Norfloxacina non possiede resistenza crociata con agenti antibatterici non correlati strutturalmente come ad esempio le penicilline, le cefalosporine, le tetracicline, i macrolidi, gli aminoglicosidi e i sulfamidici, 2,4 diaminopirimidine e loro associazioni (p.e. il cotrimossazolo).

Non è stata osservata alcuna resistenza crociata con altri antibatterici chinolinici. Per quanto riguarda l'affidabilità e la prevedibilità clinica, l'analisi dell'esperienza clinica complessiva con questo antibiotico ha rilevato un'elevata correlazione tra i risultati dei tests di sensibilità condotti in vitro e l'efficacia clinica e batteriologica del farmaco negli esseri umani. È attivo in vitro contro i seguenti batteri riscontrati nelle infezioni del tratto urinario: E.coli, Proteus mirabilis, Proteus spp.indolo-positivo, Providencia spp., Morganella morganii, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter spp. Edwardsiella tarda, Hafnia spp., Pseudomonas aeruginosa, Alcaligenes spp., Flavobacterium spp., Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus spp., Enterococchi.

Inoltre è attivo contro: Shigella spp., Salmonella typhi, Salmonella spp., Campylobacter spp., Yersinia enterocolitica, Vibrio cholerae, Vibrio parahemolyticus, Bacillus cereus, Neisseria gonorroheae, Ureaplasma urealyticum, ed Hemophylus influentiae.

Non è attivo contro gli anaerobi quali: Actinomyces spp., Fusobacterium spp., Bacteroides spp., Clostridium spp., diversi dal C.perfringens.

Tossicologia.

La Norfloxacina si è rilevata non tossica sia per somministrazione acuta che sub-acuta e cronica.

Non è stata evidenziata tossicità fetale o teratogenica dopo somministrazione orale di Norfloxacina nel topo.

La DL_{50} in topi e ratti, somministrata per via orale è di 4 g/Kg.

Sebbene il farmaco non sia teratogenico nelle scimmie «cynomolgus», in molti casi la dose terapeutica usata nell'uomo ha provocato un aumento nel numero degli aborti.

Farmacocinetica.

Viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale. L'emivita sierica media è di circa 4 ore e non è dose-dipendente.

L'assorbimento della Norfloxacina è del 35-40% con concentrazioni sieriche dopo dosi di 400 mg di 1,38 mcg/ml, mentre le concentrazioni urinarie raggiungono valori medi di 350 mcg/ml in volontari sani e rimangono a livelli battericidi per più di 12 ore.

La Norfloxacina viene eliminata sia per via renale che biliare. Nelle prime 24 ore il 33-48% del farmaco si ritrova nelle urine sia in forma libera che metabolizzata. Il 70% dell'escrezione urinaria riguarda la sostanza immodificata; l'attività battericida della sostanza non è intaccata dal pH urinario. Il legame proteico è inferiore al 15%.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La Norfloxacina è indicata per il trattamento delle infezioni delle alte e basse vie urinarie (cistite, pielite, cistopielite, pielonefrite), causate da batteri sensibili alla sostanza.

Con dosi normali di Norfloxacina sono state trattate con successo infezioni causate da microorganismi patogeni pluriresistenti.

Controindicazioni.

È controindicata in quei pazienti che presentano una accertata ipersensibilità al farmaco o ad altri agenti antibatterici chinolinici.

Effetti indesiderati.

Gli effetti secondari osservati nelle ricerche cliniche sono stati rari e di lieve entità. I più comuni effetti collaterali che sono stati osservati consistevano in disturbi gastrici, anoressia e nausea.

Sono stati osservati anche casi di cefalea, vertigine e reazioni cutanee. Raramente si sono osservate alterazioni dei normali valori di laboratorio consistenti in leucopenia, eosinofilia, aumento delle transaminasi (SGOT, SGPT), della fosfatasi alcalina, della bilirubina, dell'azoto ureico e della creatinina.

Speciali precauzioni per l'uso.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata verificata, perciò la Norfloxacina non deve essere somministrata a bambini in età prepuberale.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Poichè la Norfloxacina si ritrova nel sangue del cordone ombelicale e nel liquido amniotico, l'impiego in gravidanza dovrebbe essere attentamente valutato in base ai possibili rischi. Inoltre deve essere usato con precauzione durante l'allattamento in quanto la Norfloxacina viene escreta nel latte materno.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni.

Posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini.

Nel trattamento delle infezioni del tratto urinario, il normale dosaggio per gli adulti è di 400 mg due volte al giorno per 7-10 giorni.

Nelle donne con cistite acuta non complicata si è dimostrata efficace una terapia di 3 giorni.

La sensibilità degli agenti patogeni al farmaco deve essere testata ma la terapia con Norfloxacina può essere iniziata prima di ottenere i risultati di questi tests.

Sovradosaggio.

Non c'è esperienza in materia di sovradosaggio, di conseguenza non sono stati identificati i segni, i sintomi ed il trattamento.

In caso di sovradosaggio, si dovrà procedere allo svuotamento dello stomaco provocando vomito o mediante lavanda gastrica, ed il paziente andrà tenuto sotto stretta osservazione e verrà adottata una terapia sintomatica di supporto. Si dovrà anche provvedere a mantenere un'adeguata idratazione.

Avvertenze.

Analogamente ad altri acidi organici, la Norfloxacina dovrebbe essere utilizzata con cautela in pazienti con una storia di convulsioni.

Tener fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: ORGOTEINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'orgoteina, è un farmaco indicato nel trattamento di patologie infiammatorie di varia origine e localizzazione.

L'orgoteina è una metallo-proteina estratta da fegato bovino appartenente alle superossido-dismutasi (SOD). Il suo meccanismo d'azione viene spiegato dalle recenti acquisizioni sugli effetti nocivi esercitati su macromolecole e biomembrane dal superossido-anione (0_2^-) che si libera nelle prime fasi del processo infiammatorio. Mentre all'interno della cellula la produzione di 0_2 è controllata dalle SOD endogene, ciò non avviene nei fluidi extracellulari, privi di tali enzimi. Il superossido-anione quando prodotto in eccesso, danneggia pertanto le cellule circostanti e contribuisce a sostenere ed aggravare il processo infiammatorio in un circolo vizioso che si autoalimenta. La somministrazione di orgoteina arricchisce il compartimento extra-cellulare di SOD ed è quindi in grado di interrompere questa catena di eventi sfavorevoli. Gli studi di tossicologia, effettuati nel topo, ratto, scimmia e coniglio, dimostrano per l'orgoteina una pratica assenza di tossicità sia acuta che cronica. Ad esempio la DL_{50} nel ratto è maggiore di 400 mg/Kg per la via sottocutanea e uguale a 284 mg/Kg per la via intraperitoneale. Sono stati altresì esclusi (nel ratto, nel topo e nella scimmia), effetti cancerogeni, mutageni (vari tests)) e teratogeni (ratto e coniglio). La determinazione della concentrazione di orgoteina nel siero, tessuti ed urine è stata effettuata con metodi enzimografici, con misurazioni di radioattività, con l'impiego di orgoteina marcata con Tc^{99}, come pure con analisi radioimmunologiche. Nell'uomo vengono raggiunte dopo 4-8 ore le concentrazioni sieriche massimali, che risultano dose-dipendente. L'eliminazione avviene per via renale; si è riscontrata eliminazione renale di orgoteina inalterata con dosi superiori a 2 mg/Kg.

L'emivita è di circa 30' se somministrata per via i.v. e di 5-6 ore se somministrata per via i.m. ed s.c.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Riacutizzazioni infiammatorie di artropatie degenerative nelle diverse localizzazioni (gonartrosi, coxartrosi, etc.). Artrite reumatoide (poliartrite cronica). Periartrite omero-scapolare, epicondilite, borsiti, tendiniti. Cistite interstiziale e da raggi. Morbo di La Peyronie (induratio penis plastica).

Controindicazioni.

Accertata ipersensibilità individuale al prodotto; soggetti notoriamente sensibili alle proteine bovine. Condizioni morbose legate ad alterato metabolismo del rame (morbo di Wilson) o dello zinco; soggetti con gravi alterazioni della funzionalità renale ed epatica.

Effetti indesiderati.

L'orgoteina è in genere ben tollerata. Tuttavia, poichè la orgoteina è una proteina, non possono essere escluse reazioni allergiche di ipersensibilità, quali fenomeni irritativi nelle sede di iniezione (arrossamento, gonfiore, dolore), rinite, congiuntivite, orticaria, asma e manifestazioni sistemiche di maggiore entità come edema della glottide e shock anafilattico. In tali evenienze interrompere il trattamento ed istituire un'idonea terapia. Dette reazioni sono da ritenersi più probabili in soggetti notoriamente sensibili alle proteine, tuttavia una storia clinica negativa in tal senso non esclude la possibilità della comparsa di tali fenomeni specie per trattamenti ripetuti.

Speciali precauzioni per l'uso.

Il prodotto dopo ricostituzione con l'apposito solvente deve essere impiegato solo per via intra-articolare o per infiltrazione locale e per via intra-murale vescicale. Per l'uso intra-articolare debbono essere osservate le norme di tecnica e di asepsi prescritte per questa modalità di somministrazione. Si consiglia di sciogliere il prodotto immediatamente prima dell'uso e di impiegarlo al più presto. Fare attenzione nel mescolarlo con anestetici locali, che l'orgoteina venga sciolta in soluzioni iniettabili con un pH non inferiore a 4, per motivi di stabilità.

In soggetti particolarmente a rischio (cioè con storia di ipersensibilità alle proteine) ed in tutte le condizioni in cui il medico ne ravvisi la necessità è opportuno effettuare un test cutaneo preventivo con il prodotto, per intradermoreazione.

Pazienti con reazioni allergiche nell'anamnesi dovrebbero rimanere sotto controllo medico per almeno 30 minuti.

A causa delle sperimentazioni ancora insufficienti il prodotto non deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono state segnalate, nè con altri farmaci nè con i tests di laboratorio.

Posologia e modo di somministrazione.

Riacutizzazioni infiammatorie di artropatie degenerative nelle diverse localizzazioni (gonartrosi, coxartrosi, etc.): iniettare per via intraarticolare 4 mg una volta alla settimana per 6-8 settimane; se necessario in seguito altre infiltrazioni ad intervalli più lunghi a giudizio del medico. Artrite reumatoide (poliartrite cronica): iniettare per via intraarticolare 4 mg di orgoteina per articolazione alla settimana, per un periodo di 6 settimane. Se necessario ad intervalli più prolungati. Periartrite omero-scapolare, epicondiliti, borsiti, tendiniti: 1 fiala da 4 mg disciolta in 1-2 ml di solvente per infiltrazione locale; se necessario, ripetere una o più volte a distanza di una settimana. Cistite interstiziale e da raggi: 8-16 mg disciolti in 10-20 ml di solvente per infiltrazione intra-murale mediante adatto ago-cannula in narcosi, sotto controllo cistoscopico. Ripetere a distanza di 4 settimane in media per 4-6 volte a giudizio del medico. Morbo di La Peyronie (induratio penis plastica): iniettare intrafocalmente 4-8 mg più volte (3-10 volte) ad intervalli di 2-4 settimane sotto narcosi o anestesia locale.

Nei bambini il prodotto non deve essere utilizzato, a causa delle sperimentazioni ancora insufficienti.

Sovradosaggio.

Finora non sono stati descritti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

Avvertenze.

L'orgoteina non deve essere iniettata endovena o intraarteria; devono essere attuate le comuni cautele con l'iniezione intra-vasale accidentale onde evitare il pericolo di eventuali reazioni anafilattiche.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Il prodotto non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: OXIRACETAM

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'oxiracetam (4-idrossi-2-oxo-1-pirrolidinacetamide), agisce sul sistema nervoso centrale attivando selettivamente le funzioni integrative corticali.

Studi originali di tipo sperimentale hanno dimostrato che l'oxiracetam reintegra le complesse attività telencefaliche in presenza di insulti cerebrali acuti e di danni in fase evolutiva.

L'oxiracetam agisce in senso positivo sul metabolismo cerebrale aumentando la disponibilità di ATP, stimolando la sintesi delle proteine ed il turnover dei fosfolipidi.

È sprovvisto di effetti sia stimolanti che sedativi, non influenza l'attività del sistema nervoso autonomo.

Nell'ambito degli studi clinici, ha dimostrato di migliorare, nei casi di insufficienza cerebrale acuta e cronica la sintomatologia associata al decadimento del rendimento cerebrale (psicosindrome organica), caratterizzata per esempio da disturbi del comportamento, dell'orientamento temporo-spaziale, dell'attenzione, dell'adattamento e di migliorare inoltre la performance mentale, valutata anche come capacità di memorizzazione e di apprendimento.

L'oxiracetam, essendo dotato di elevata biodisponibilità e di ottima tollerabilità, è una sostanza molto maneggevole che può essere impiegato in un ampio range di dosi sia per via orale che parenterale.

La tossicità dell'oxiracetam è estremamente bassa poichè non è stato possibile determinare un valore di DL_{50} risultata comunque superiore a 10000 mg/Kg per via orale e parenterale.

Anche le prove di tossicità per somministrazioni ripetute a lungo termine con dosaggi fino a 3000 mg/Kg/die per via orale non hanno evidenziato effetti tossici. La sostanza è risultata perfettamente tollerata anche somministrata per via intramuscolare o endovenosa.

L'oxiracetam è risultato privo di effetti teratogeni, sulla funzione riproduttiva e di effetti tossici peri e post-natali.

Non è stata evidenziata alcuna azione mutagena.

Studi di farmacocinetica nell'animale hanno dimostrato che la sostanza viene ben assorbita dal tratto gastroenterico (circa 60% della dose somministrata nel ratto e circa 80% nel cane).

Il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto tra la prima e la seconda ora con valori ben correlati alla dose somministrata. Dopo somministrazione singola e.v. ed orale il composto viene ritrovato in tutti i principali organi con concentrazioni più elevate in reni, fegato e polmoni.

Nel ratto i valori di massima concentrazione nel cervello sono raggiunti a circa 4 ore dalla somministrazione orale con un t/2 di circa 300 minuti.

L'oxiracetam ha dimostrato di legarsi in maniera trascurabile alle proteine plasmatiche.

Il passaggio placentare (nel ratto dopo somministrazione os ed e.v.) è risultato di modesta entità.

La sostanza viene eliminata sia nel ratto che nel cane prevalentemente per via urinaria e non metabolizzata.

Nell'uomo (in soggetti giovani adulti) dopo somministrazione orale, i valori massimi di concentrazione sierica vengono raggiunti fra la prima e la seconda ora con un'emivita di 1-1, 25 ore.

Il valore medio di biodisponibilità assoluta è pari al 75%.

L'escrezione avviene anche nell'uomo prevalentemente per via renale e la sostanza viene ritrovata immodificata nelle urine.

In pazienti anziani è stato osservato, dopo somministrazione orale, che i livelli massimi vengono raggiunti tra la prima e la terza ora con un valore medio di emivita di 4,4 ore.

L'84% della dose somministrata viene ritrovata immodificata con le urine.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Sindromi mentali da insufficienza cerebrale, disturbi del rendimento mentale dell'anziano.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la sostanza. Insufficienza renale grave.

Effetti indesiderati (frequenza e gravità).

Anche se molto raramente, sono stati segnalati aumento della eccitabilità psicomotoria e disturbi del sonno, dovuti ad eccessiva reattività del paziente alla sostanza. In questi casi sarà sufficiente ridurre la posologia.

Speciali precauzioni per l'uso.

In caso di insufficienza renale la sostanza andrà somministrata con cautela ed a dosaggi ridotti.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

È opportuno attenersi alla norma generale di non somministrare la sostanza a donne in stato di gravidanza.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni sfavorevoli di alcun tipo.

Posologia e modo di somministrazione.

La buona maneggevolezza dell'oxiracetam consente di adattare facilmente la posologia al singolo caso in funzione dell'entità della sintomatologia e della risposta al trattamento.

La via di somministrazione (orale o parenterale) potrà essere scelta in funzione dell'entità della dose da somministrare della durata della terapia e delle condizioni generali del paziente.

Somministrazione orale: mediamente la dose è di 800 mg due volte al giorno (mattino e sera). Durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera potrà essere ridotta o aumentata, a giudizio del medico curante.

Somministrazione parenterale: la dose giornaliera è compresa fra 2 e 8 g a seconda della gravità del quadro clinico. La somministrazione avverrà per iniezione endovenosa o per infusione.

Le fiale possono essere utilizzate anche per iniezione intramuscolare.

Sovradosaggio.

Non sono noti sintomi da riferirsi a sovradosaggio della sostanza.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La sostanza non è soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: PANCRELIPASI

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Tossicità: le prove tossicologiche su diverse specie animali hanno dimostrato buona tollerabilità. Inoltre non è teratogena nè mutagena.

Attività: enzimi pancreatici di origine suina, microincapsulati e gastroprotetti indicati nel trattamento di insufficienze pancreatiche gravi.

Meccanismo d'azione: dopo 10-30' dall'ingestione gli enzimi vengono liberati a livello del duodeno dove sono in grado di svolgere pienamente la loro attività idrolitica su proteine, grassi e amido.

Farmacocinetica: dopo aver esplicato la loro funzione digestiva, gli enzimi vengono degradati nell'intestino e parzialmente assorbiti come sostanze nutritizie a contenuto purinico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

— Fibrosi cistica (mucoviscidosi);
— Sindromi da malassorbimento.

Controindicazioni.

È controindicato in pazienti con nota ipersensibilità alle proteine suine. In caso di ipersensibilità sospendere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Effetti indesiderati (Frequenza e gravità).

Non sono stati riferiti effetti collaterali associati all'uso. Tuttavia bisogna tener presente che dosi estremamente elevate hanno provocato iperuricemia e iperuricosuria.

Speciali precauzioni per l'uso.

Non sono previste speciali precauzioni per l'uso.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Non essendo ancora stata dimostrata la sicurezza d'impiego del farmaco in gravidanza, non se ne raccomanda l'uso in donne gravide.

Interazioni medicamentose.

Il prodotto (essendo di origine biologica) non ha presentato interazione con farmaci.

Posologia e modalità di somministrazione.

1-2 capsule ad ogni pasto e 1 capsula ad ogni merenda.

Su parere del medico, a seconda delle condizioni del paziente, può risultare necessaria la somministrazione di 3 capsule ad ogni pasto per il controllo della steatorrea.

Sovradosaggio (sintomi, interventi d'urgenza, antidoti).

Non esistono esperienze di sovradosaggio.

Avvertenze.

Onde evitare la distruzione del rivestimento gastroprotettivo, non schiacciare nè masticare le microsfere.

Se risultasse difficile deglutire le capsule, aprirle, sospendere le microsfere in una piccola quantità di cibi semi-solidi (succo di frutta, gelatina etc.) che non richiedono masticazione e ingerire immediatamente.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: PIRENZEPINA (BICLORIDRATO)

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

La pirenzepina bicloridrato è un inibitore della secrezione acida gastrica ed esplica la sua azione mediante un meccanismo di antagonismo selettivo a livello dei recettori muscarinici ad alta affinità presenti nella mucosa gastrica.

Studi sulla secrezione gastrica basale e stimolata hanno confermato, anche nell'uomo, l'attività antisecretiva della pirenzepina bicloridrato somministrata per via orale e parenterale, già evidenziata nell'animale.

Dopo somministrazione protratta di pirenzepina bicloridrato a dosaggi terapeutici non si sono verificate alterazioni della motilità gastro-intestinale nè della funzionalità pancreatica.

Modificazioni non sono state evidenziate anche a carico dell'apparato cardiocircolatorio, della pressione intraoculare, del diametro pupillare, della minzione e del sistema nervoso centrale.

Proprietà tossicologiche.

Le prove di tossicità acuta, subacuta e cronica, effettuate su diverse specie animali anche a dosi di pirenzepina largamente superiori a quelle terapeutiche, non hanno messo in evidenza alterazioni istologiche ed ematochimiche imputabili alla pirenzepina.

La DL_{50} per os nel topo e nel ratto è risultata rispettivamente di 3170 (m) 3701 (f) mg/Kg e 4901 (m) 4631 (f) mg/Kg.

Nel ratto e nel coniglio, non sono mai stati evidenziati effetti teratogeni,anche quando sono stati usati elevati dosaggi di pirenzepina bicloridrato.

Proprietà farmacocinetiche.

Dopo somministrazione orale mezz'ora prima del pasto, il 50% della sostanza viene assorbita in 40 minuti; l'assorbimento orale è parziale e dipende dalle condizioni di ingestione: massimo a digiuno (25% circa della dose) minimo a stomaco pieno (10%); il picco plasmatico viene raggiunto tra la 2ª e la 3ª ora. Il tempo di emivita è di circa 11 ore ed è indipendente dalla via somministrazione impiegata (orale, e.v., i.m.). La pirenzepina bicloridrato è legata alle proteine plasmatiche in bassa percentuale ed in modo labile, viene scarsamente metabolizzata e l'80-90% del farmaco viene eliminato in forma immodificata con le urine e con le feci in quantità praticamente uguali. La somministrazione cronica non altera il profilo farmacocinetico della pirenzepina bicloridrato ed anche a dosaggi più elevati previsti in clinica è escluso ogni possibilità di accumulo del farmaco.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ulcera pepetica, ulcera del moncone, gastroduodeniti anche su base iatrogena.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale verso il prodotto.

Insufficienza renale grave (clearance creatinina < 20 ml/min), glaucoma per chiusura dell'angolo, rischio di ritenzione urinaria legata a turbe uretro-prostatiche.

Effetti indesiderati.

Occasionalmente è possibile osservare una leggera e transitoria sensazione di secchezza delle fauci; raramente, in soggetti particolarmente sensibili, possono verificarsi lievi e passeggeri disturbi dell'accomodazione visiva ed una transitoria diminuzione della consistenza delle feci.

Speciale precauzioni per l'uso.

Al momento attuale non esistono particolari precauzioni per l'uso, tranne le usuali precauzioni per i soggetti in età avanzata.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Come per tutti i farmaci di nuova introduzione, nonostante che nell'animale anche dosi elevate non abbiano avuto effetti teratogeni, si sconsiglia il suo impiego durante i primi 3 mesi di gravidanza. I dati disponibili non ne autorizzano l'uso durante l'allattamento.

Interazione medicamentose ed altre.

Non sono note interazioni con altre sostanze.

Posologia e modo di somministrazione.

Da 100 a 150 mg in 3 somministrazioni al dì, mezz'ora prima dei pasti.

Nella maggioranza dei casi sono sufficienti 2 somministrazioni da mg 50.

Tale posologia va mantenuta per 4-6 settimane.

Terapia di mantenimento: 50 mg al dì in una unica somministrazione serale o in due, una al mattino e una alla sera.

Sovradosaggio.

Al momento non sono noti incidenti acuti con la pirenzepina. In caso di sovradosaggio sospendere il farmaco, indurre vomito, praticare aspirazione e lavaggio gastrico.

Attuare trattamento sintomatologico di supporto.

Avvertenze.

Poichè l'uso e la sicurezza di impiego nei bambini non è stata ancora stabilita, la pirenzepina non deve essere prescritta a soggetti di età inferiore ai 15 anni.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile

Principio attivo: RANITIDINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Farmacologia.

Gli studi sperimentali eseguiti hanno dimostrato che la Ranitidina è un potente e selettivo antagonista competitivo dell'istamina a livello dei recettori H_2.

La Ranitidina presenta un'affinità particolarmente elevata verso i recettori H_2 - gastrici e risulta particolarmente potente nell'inibire l'ipersecrezione gastrica indotta da tutta una serie di secretagoghi nel ratto e nel cane.

Ciò appare di particolare rilevanza poichè la sostanza in esame ha nella sua struttura un anello furanico invece dell'anello imidazolico ritenuto finora essenziale per l'attività H_2 - bloccante.

Inoltre l'inibizione della secrezione acida gastrica non è causata da una riduzione dell'irrorazione ematica della mucosa gastrica; anzi il rapporto fra flusso sanguigno della mucosa e secrezione acida aumenta durante l'inibizione della secrezione. La sostanza in esame ha dimostrato una notevole efficacia antiulcera sia gastrica che duodenale nei numerosi modelli sperimentali con cui è stata valutata.

L'efficacia della sostanza è stata dimostrata non solo per via orale, via che si reputa di elezione, ma anche per via endovenosa ed intramuscolare.

Tossicologia.

Gli studi di tossicità acuta e cronica sono stati condotti su topi, ratti, conigli e cani sia per via orale che parenterale, senza dimostrare alcun tipo di rischio tossicologico.

In particolare nella tossicità acuta nel topo e nel ratto la DL_{50} per somministrazione endovenosa è dell'ordine di 75 mg/Kg, mentre per via orale dosi fino a 1000 mg/Kg non si sono dimostrate letali.

Nella tossicità cronica, dosi molto elevate di Ranitidina (fino a 2000 mg/Kg/die) somministrate a topi per tutto il periodo della loro vita, e dosi fino a 450 mg/Kg/die per periodi fino ad 1 anno somministrate nei cani, non hanno dimostrato alcun segno di tossicità sui vari organi ed apparati studiati.

Farmacocinetica.

Due-tre ore dopo la somministrazione di 150 mg di Ranitidina si ottengono picchi ematici di 440-545 ng/ml. La emivita è di circa 2,5-3 ore. L'assorbimento della Ranitidina non è significativamente compromesso dalla concomitante somministrazione di cibo e di antiacidi. La principale via di escrezione è rappresentata dalle urine (filtrazione glomerulare e secrezione tubolare)'

La clearance renale è pari a circa 410 ml/min.

Gli studi condotti somministrando per via orale Ranitidina marcata C^{14} nel ratto e nel cane, consentono di affermare che:

— la Rinitidina è un farmaco bene assorbito nel ratto e nel cane;

— viene completamente eliminata tramite le urine e la bile;

— viene escreta in gran parte come tale, mentre un'aliquota minore viene metabolizzata conducendo all'N-ossido, al sulfossido e al dimetilderivato.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite, sindrome di Zollinger - Ellison.

La Ranitidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite cronica ipertrofica o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso la Ranitidina.

Effetti indesiderati.

Cefalea è stata riscontrata in circa il 3% dei pazienti. Vertigini, stipsi, nausea, dolori addominali e rash si sono verificati in meno dell'1% dei pazienti. Raramente sono stati riscontrati leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e pancitopenia, sempre reversibili.

Non segnalati casi di agranulócitosi o di anemia aplastica.

Aumenti della creatinina plasmatica e delle transaminasi sieriche sono risultati sporadici e di lieve entità. Sono stati riscontrati rari casi di epatite; alcuni studi sembrerebbero dimostrare una potenziale epatotossicità da parte della Ranitidina.

Molto raramente sono stati segnalati ginecomastia, disturbi della sfera sessuale (in un caso è stata segnalata impotenza reversibile), confusione mentale.

La somministrazione, per via parenterale, può provocare bradicardia, tavolta associata a dispnea. Raramente sono stati segnalati tachicardia ed extrasistoli.

In funzione della comparsa di effetti collaterali, l'impiego della Ranitidina per via endovenosa dovrà essere riservato ai casi di comprovata necessità.

Particolari precauzioni d'uso ed avvertenze.

Prima di iniziare la terapia con Ranitidina nell'ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poichè è stato riscontrato che il trattamento con un antagonista H_2 - istaminico allevia i sintomi associati al carcinoma dello stomaco e ne ritarda perciò la diagnosi. Specialmente in casi di trattamenti prolungati deve essere esercitato un controllo medico rigoroso sugli effetti terapeutici e su eventuali effetti collaterali riscontrati.

Cautela deve essere usata nei pazienti con disturbi della funzionalità renale ed epatica.

La sicurezza e l'efficacia della Ranitidina nei bambini con meno di dodici anni di età non è stata ancora stabilita.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Non usare la sostanza durante la gravidanza e l'allattamento se non in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono state evidenziate interazioni negative tra la Ranitidina ed altri farmaci, in particolare warfarin, indometacina e diazepam.

La Ranitidina è compatibile con le soluzioni più comunemente usate per infusione endovenosa.

La Ranitidina può causare falsa positività della determinazionre delle proteine urinarie, effettuata tramite il Multivix.

In caso di uso concomitante di Ranitidina e Teofillina è stato segnalato, in un caso, un decremento della clearance della Teofillina, tuttavia la possibilità di interazione tra Ranitidina e Teofillina è ancora in discussione.

Posologia e modo di somministrazione.

Somministrazione orale: la dose abituale è di 300 mg al giorno; 150 mg al mattino e 150 mg alla sera.

Nei pazienti con ulcera duodenale possono essere somministrati in alternativa 300 mg, in un'unica somministrazione, alla sera.

Somministrazione parenterale: la Ranitidina può essere somministrata per via parenterale sia sotto forma di iniezione endovenosa di 50 mg ripetibile ogni 6-8 ore o mediante infusione endovenosa. In tal caso la dose normale è di 25 mg/ora per 2 ore e può essere ripetuta a intervalli di 6-8 ore.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera recidivante,ulcera post-operatoria: la dose giornaliera raccomandata di 300 mg per un periodo di 4 settimane è in grado di guarire la maggior parte delle ulcere. Se necessario il trattamento può essere prolungato fino a 6-8 settimane.

Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva alla terapia a breve termine, è desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, può essere adottata una terapia di mantenimento di 150 mg alla sera.

La terapia a lungo termine (mg 150 per via orale alla sera), deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Esofagite: la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg per un periodo di 6 settimane.

Come prevenzione di recidive il trattamento può essere continuato con un dosaggio di 150 mg la sera.

Sindrome di Zollinger-Ellison: la dose giornaliera iniziale è di 450 mg (cioè 150 mg 3 volte al giorno) aumentabile se necessario a 600-900 mg.

Emorragia acuta del tratto gastro-intestinale superiore: il trattamento orale è di 300 mg al giorno.

Qualora la terapia orale non fosse immediatamente possibile, il trattamento può essere iniziato con una fiala di Ranitidina da 50 mg per via endovenosa per 3 o 4 volte al giorno seguito da terapia orale con 300 mg al giorno per il tempo necessario.

Premedicazione in anestesia: da 50 mg per via endovenosa o 150 mg per via orale per prevenire la sindrome da aspirazione acida.

Ulcera da stress: nella prevenzione e trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg.

Qualora non fosse possibile la somministrazione orale il trattamento iniziale è di 50 mg per 3-4 volte al giorno per via endovenosa seguito dalla terapia orale.

Sovradosaggio.

La Ranitidina nell'animale si è dimostrata una sostanza estremamente selettiva e relativamente non tossica. Di conseguenza anche nell'uomo non dovrebbero insorgere problemi particolari dovuti a sovradosaggio. Nel caso specifico si consiglia un'eventuale terapia sintomatica e di supporto e, se necessario, si può ricorrere all'emodialisi per eliminare la Ranitidina dal plasma.

Avvertenze.

Vedi cap. «Precauzioni d'uso ed avvertenze».

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di operare sulle macchine o comunque svolgere attività che richiedano pronta vigilanza.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: RIBOSTAMICINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI TOSSICOLOGIA

La ribostamicina solfato, antibiotico aminoglicosidico isolato da colture di Streptomyces ribosidificus, è dotato di ampio spettro antibatterico che comprende microorganismi Gram positivi e Gram negativi e particolarmente: Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae, Salmonella typhosa, Salmonella paratyphi A, Salmonella paratyphi B, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae, Escherichia Coli, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Streptococcus haemolyticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis.

La ribostamicina presenta una DL_{50} molto bassa, nel topo: i.m. mg/Kg♂1558, ♀1492; e.v. mg/Kg♂215, ♀, 226; i.p. mg/Kg♂ 2026, ♀ 1942; os mg/Kg♂ > 7000. ♀ 7000; nel ratto: i.m. mg/Kg 2590; 2124; e.v. mg/Kg ♂377; ♀389; i.p. mg/Kg♂ 3176, ♀ 3395; os mg/Kg ♂ > 7000. ♀ > 7000.

Somministrata giornalmente per via intramuscolare nel cane alle dosi di 50 e 100 mg/Kg/3 mesi e nel ratto a dosi di 100, 200, 400 mg/Kg/6 mesi, non ha determinato alcunchè di patologico.

Somministrata 7 e 14 volte la Dtd (100 e 200 mg/Kg/die) nel coniglio e fino a 42 volte la Dtd (200, 400 e 600 mg/Kg/die) nel topo per via intramuscolare, non esercita effetti teratogeni.

Studi comparativi sull'animale hanno dimostrato che il suo indice di tossicità a livello cocleo-vestibolare e renale è inferiore a quello di altri aminoglicosidi.

La ribostamicina solfato è prontamente assorbita: nell'adulto, dopo la somministrazione i.m. di 500 mg, i massimi livelli ematici (circa 30 mcg/ml) vengono raggiunti in 30-60 minuti.

La distribuzione della sostanza avviene in maniera uniforme nei vari organi interni; 6 ore dopo la somministrazione si ritrovano ancora concentrazioni pari a circa 5 mcg/ml.

L'eliminazione dell'antibiotico ha luogo quasi completamente per filtrazione glomerulare; a 6 ore dalla somministrazione il 70% della sostanza immodificata si ritrova nelle urine.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Infezioni da microorganismi Gram positivi e Gram negativi sensibili:

— Sepsi;

Infezioni:
- delle vie urinarie: pielonefrite, cistite, uretrite e gonorrea;
- dell'apparato digerente: colecistite, colangite, salmonellosi e peritonite;
- delle vie respiratorie: bronchite, broncopolmonite, polmonite ed empiema pleurico;
- della pelle e dei tessuti molli: ascessi ,flemmoni, paterecci, follicolite, linfangite;
- del tessuto osseo: osteomielite;
- dell'occhio e degli annessi oculari: orzaiolo, dacriocistite, infiltrazione ed ulcera corneale;
- dell'orecchio, del naso e della gola: otite media, sinusite, tonsillite e faringite.

Controindicazioni.

La sostanza non deve essere somministrata in pazienti con precedenti di ipersensibilità verso gli antibiotici aminoglicosidici, con insufficienza renale, con sindromi miasteniche e nei bambini al di sotto di 2 anni.

Effetti indesiderati.

È noto che nell'impiego di antibiotici aminoglicosidici possono verificarsi disturbi otovestibolari quali vertigini, ronzii auricolari ed ipoacusia, nonchè scialorrea, disturbi della visione, tachicardia, depressione e confusione. Pertanto, in corso di trattamento prolungato si consigliano prove di controllo della funzionalità oto-vestibolare e della funzione renale.

Con l'uso di antibiotici aminoglicosidici sono stati anche segnalati mialgie, parestesie, esantema, prurito, altre reazioni su base anafilattica, anoressia, vomito, aumento della fosfatasi alcalina e delle transaminasi, granulocitopenia ed agranulocitosi reversibile.

Speciali precauzioni per l'uso.

In pazienti con ridotta funzionalità renale, così come avviene per tutti gli aminoglicosidi, la somministrazione prolungata e ad alte dosi del farmaco, deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non si deve somministrare contemporaneamente la ribostamicina ai sostituti del sangue, quali destrano ed alginato di sodio, per evitare il rischio di eventuali azioni nefrotossiche. Occorre particolare cautela nell'uso combinato con altri antibiotici aminoglicosidici, cefalosporine, acido etacrinico, furosemide.

Posologia e modo di somministrazione.

Adulti: con funzionalità renale normale, 1 g ogni 12 ore per via intramuscolare. Nei soggetti con insufficienza renale la posologia deve essere opportunamente ridotta sulla base delle prove di funzionalità renale o eventualmente aumentato l'intervallo fra le somministrazioni.

Bambini: 24-40 mg/Kg al giorno, in 2 somministrazioni per via intramuscolare.

La posologia può essere variata a seconda della gravità del quadro clinico e dell'età del paziente.

Sovradosaggio.

Per dosi giornaliere elevate o per trattamento prolungato, la ribostamicina può provocare, come gli altri antibiotici della famiglia aminosidi, dei danni cocleari leggeri favoriti da un'insufficenza renale pre-esistente; questo ed altri eventuali sintomi da sovradosaggio (non descritti in letteratura) possono essere ovviati, non somministrando il farmaco a pazienti con insufficienza renale ed attenendosi scrupolosamente alla posologia consigliata. In caso di emergenza sospendere il trattamento.

Avvertenze.

Come è prevedibile per ogni antibiotico, l'assuefazione e la dipendenza non sono mai stati riferiti dagli sperimentatori e dalla letteratura internazionale.

In caso di comparsa di reazioni di ipersensibilità (cefalea, eruzioni cutanee e stordimento) la somministrazione del farmaco deve essere sospesa.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La Ribostamicina non compromette la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Regime di dispensazione al pubbico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: ROSAPROSTOL

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Rosaprostol è una molecola originale di sintesi a 18 atomi di carbonio, attiva per via orale, strutturalmente correlabile alle prostaglandine naturali, di cui conserva le attività citoprotettiva sulla mucosa gastroduodenale ed antisecretoria gastrica senza interferire con le funzioni cardio-vascolari, la motilità uterina, la motilità intestinale e l'aggregazione piastrinica.

Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che il prodotto è molto attivo nel prevenire il danno gastrico indotto da FANS (indometacina, fenilbutazone, ASA, diclofenac), le ulcere da legatura del piloro e nel proteggere la mucosa dalle lesioni indotte da agenti necrotizzanti quali etanolo, HCL, NaOH e soluzioni saline ipertoniche; inoltre facilita la cicatrizzazione delle ulcere gastriche da acido acetico.

Rosaprostol analogamente alle prostaglandine naturali riduce il volume della secrezione gastrica basale e stimolata, con diminuzione nella mucosa gastrica del glutatione ridotto a seguito di somministrazione di alcool assoluto.

L'attività gastroprotettiva è propria della molecola e non mediata dalla liberazione di prostaglandine endogene o sostanze prostaglandino-simili.

Le prove di tossicità acuta e cronica a dosi notevolmente superiori a quelle terapeutiche non hanno fatto rilevare alterazioni patologiche a carico dei principali organi e apparati (DL_{50} nel topo e nel ratto maggiore di 3.000 mg/Kg; tossicità cronica nel cane 250 mg/Kg/die per 360 giorni).

Il prodotto non ha mostrato alcuna attività mutagena nè ha interferenza sul ciclo riproduttivo e lo sviluppo peri e post-natale.

La somministrazione orale di 500 mg presenta nell'uomo una cinetica con le caratteristiche di un sistema ad un compartimento, con picco plasmatico dopo circa 3 ore; come le prostaglandine naturali, viene rapidamente metabolizzato nell'organismo.

L'attività citoprotettiva appare comunque prevalentemente dipendente da un'azione diretta sulle cellule della mucosa gastrica.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Ulcera gastrica e duodenale, gastrite, duodenite, patologia gastrica e duodenale iatrogene.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto.

Effetti indesiderati.

Con il Rosaprostol non sono stati segnalati effetti collaterali di rilievo nè significative variazioni dei principali parametri di laboratorio. Con altre prostaglandine per via orale sono stati segnalati nausea, diarrea, vomito.

Speciali precauzioni per l'uso.

Pur non essendosi riscontrati nell'impiego clinico effetti sfavorevoli sull'apparato respiratorio o sulla tensione oculare, è tuttavia consigliabile escludere dal trattamento soggetti affetti da asma bronchiale o da broncopneumopatie ostruttive e da glaucoma.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Come per tutti i farmaci di nuova introduzione in terapia, si sconsiglia l'impiego di Rosaprostol in gravidanza e in periodo di allattamento, anche se nell'animale da esperimento non sono state evidenziate interferenze sulla gravidanza, l'allattamento e lo sviluppo fetale.

Interazioni medicamentose ed altre.

Le ricerche sugli animali di laboratorio non hanno messo in luce alcuna interazione del Rosaprostol con i seguenti farmaci: anticoagulanti diretti e indiretti, barbiturici, ß-bloccanti, anti-infiammatori. Gli studi clinici non hanno evidenziato interferenze con i farmaci più comunemente usati.

Posologia e modo di somministrazione.

Nell'adulto il dosaggio medio come terapia di attacco è di 2 grammi al dì, distribuiti in ragione di 500 mg prima dei 3 pasti principali e la sera prima di coricarsi. Si consigliano cicli terapeutici di attacco di 6 settimane a cui può seguire una terapia di mantenimento a posologia ridotta per consolidare la guarigione dell'ulcera e prevenire le recidive stagionali.

L'effetto antalgico del Rosaprostol si instaura gradualmente: è quindi opportuno, all'occorrenza, somministrare contemporaneamente antiacidi.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

Non sono noti fenomeni di sovradosaggio.

Avvertenze.

Non sono noti casi di assuefazione o dipendenza.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

Non sono stati segnalati effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta a tale legge.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: ROSOXACINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La Rosoxacina è un derivato piridil-chinolonico con potente attività *in vitro* sul gonococco sia produttore che non produttore di - lattamasi. La CMI di Rosoxacina in agar è 0,06 mcg/ml in 192 su 193 ceppi di N. gonorrehoeae.

I ceppi di N. gonorrhoeae non presentano resistenza alla Rosoxacina. La Rosoxacina possiede inoltre una potente attività antibatterica in vitro su un'ampia gamma di batteri comprendente E. coli, K. Pneumoniae, S. Aureus, Proteus spp., etc..

Dopo somministrazione di una dose orale unica di 300 mg in pazienti di ambo i sessi con infezione gonococcica non complicata, la percentuale di remissioni batteriologicamente accertate è stata pari o superiore al 90%.

La Rosoxacina si è dimostrata altamente efficace contro la N. gonorrhoeae, compresi i ceppi penicillino-resistenti. La Rosoxacina è invece inefficiente contro il T pallidum.

Tossicologia.

Tossicità acuta, DL_{50} (mg/Kg): topo (os) 4000, (EV(= 221); (EP) 400; ratto (os) 4000 (ev) = 254 mg/Kg.

Tossicità subacuta e cronica:

Somministrata al ratto ed al cane, per via endovenosa, per 15 giorni la rosoxacina è stata ben tollerata, a dosi di 3 mg/Kg.

Somministrata per via orale per 3 mesi, al ratto, e per 14 settimane, al cane, la Rosoxacina è risultata molto ben tollerata fino a dosi di 100 mg/Kg. Tale dose corrisponde a circa 20 volte la normale dose terapeutica, pro Kg e pro die, nell'uomo.

Somministrata per via orale al ratto ed al coniglio, non ha manifestato effetti teratogeni nè fetotossici, nè ha influenzato la fertilità, la capacità riproduttiva e la gravidanza.

Non influenza il sistema cardiovascolare, nè il sistema nervoso centrale.

Non presenta effetti mutageni.

Farmacocinetica.

Nell'uomo la Rosoxacina è ben assorbita per via orale: una dose singola di 300 mg dà luogo ad una concentrazione plasmatica massima di circa 8 mcg/ml dopo 2 ore dall'assunzione. L'emivita media è di 6 - 8 ore. Il legale proteico è dell'ordine del 70%. La via di eliminazione principale è quella renale (metà della dose somministrata è recuperabile entro 24 ore). Concentrazioni di Rosoxacina pari o superiori alla MIC sono riscontrabili nelle secrezioni prostatiche, vaginali ed uretrali.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Uretrite gonococcica acuta in pazienti di ambo i sessi, da ceppi sensibili.

Controindicazioni.

Ipersensibilità specifica alla Rosoxacina. La sicurezza di impiego nella prima e seconda infanzia non è stata accertata. Da non usare in gravidanza e in soggetti portatori di deficit di GGPD accertato o sospetto.

Effetti indesiderati.

Nausea, talora disturbi del S.N.C. come sonnolenza o astenia, vertigine, cefalea e disturbi visivi soggettivi reversibili (scotomi, cambiamenti della visione dei colori, difficoltà di accomodamento, etc.).

Particolari precauzioni d'uso.

La Rosoxacina deve essere utilizzata con precauzione in pazienti con disturbi preesistenti del S.N.C., con disturbi oculari ed ematologici, con alterazioni della funzione renale e/o epatica.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Da non usare in gravidanza.

Interazioni medicamentose ed altre.

La Rosoxacina deve essere utilizzata con precauzione in pazienti sotto terapia con sedativi e ipnotici.

Posologia e modo di somministrazione.

Gonorrea acuta non complicata: in genere è sufficiente un trattamento singolo di 2 capsule in un'unica somministrazione.

Nei casi resistenti ad alcuni trattamenti possono essere utilizzate fino a 4 capsule preferibilmente in due somministrazioni distanziate di qualche ora.

È consigliabile assumere le capsule la sera prima di coricarsi.

Sovradosaggio.

Non si conoscono casi di sovradosaggio con Rosoxacina.

Nel caso dovesse succedere si consiglia di indurre il vomito e/o ricorrere a lavanda gastrica. Verificare se il paziente abbia ingerito contemporaneamente altri farmaci e sorvegliare in ogni caso i parametri emodinamici.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Poiché l'uso del farmaco può compromettere la capacità di attenzione, i guidatori di autoveicoli e gli addetti a lavorazioni di particolare impegno devono essere opportunamente avvertiti.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975, n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: SISOMICINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Attività antibatterica.

Antibiotico aminoglicosidico, ottenuto dalla Micromonospora inyoensis, ad attività battericida e ad ampio spettro. Rapidamente efficace ed attivo nei confronti dei batteri patogeni: Escherichia coli; Proteus sp. (indolo-positivi e indolo-negativi); Pseudomonas aeruginosa; ceppi di Klebsiella, Enterobacter, Serratia sp.; Citrobacter sp.; Stafilococchi sp. inclusi i ceppi penicillino e meticillino resistenti;

Attivo in vitro su Salmonella sp, può inibire la Providencia sp.

La Concentrazione Minima Battericida è, in genere, da 1 a 4 volte superiore alla Concentrazione Minima Inibente; la rapidità dell'azione battericida verso alcuni patogeni è superiore a quella di altri aminoglicosidi.

L'attività antibatterica nei confronti dei comuni germi patogeni presenti nelle vie urinarie aumenta 8 volte se il pH delle urine viene portato da 6,2 a 7,8.

La sisomicina può rivelarsi attiva anche su ceppi batterici di provenienza clinica resistenti ad altri aminoglicosidi: taluni ceppi resistenti alla gentamicina sono risultati sensibili alla sisomicina, ma la maggior parte dei batteri resistenti alla gentamicina sono anche resistenti alla sisomicina.

Tossicologia.

Gli studi tossicologici sono stati eseguiti in varie specie di animali e per diverse vie di somministrazione; la DL_{50} (mg/Kg) è risultata: topo e.v. 39,69; s.c. maschi 181,21, femmine 171; ratto s.c. maschi 381, femmine 380; cavia i.m. 353. La sisomicina non presenta analogie strutturali con composti di accertata azione cancerogena. Negli studi di tossicità cronica e durante le sperimentazioni cliniche non ha mai evidenziato fenomeni atti a far supporre potenzialità cancerogenetica.

Farmacocinetica.

Nei pazienti adulti con funzionalità renale normale il picco sierico è correlato con la dose e, per via e.v., con la velocità di somministrazione. Alla dose di 1 mg/Kg il picco sierico, di circa 4 mcg/ml, si ottiene dopo circa 30'-60' dall'iniezione i.m. Picchi sierici lievemente superiori si ottengono per infusione venosa (in 50 ml) della durata di 30'.

Per iniezione e.v. rapida (2-3') si ottiene un picco di circa 8 mcg/ml.

Nei soggetti con insufficienza renale il picco sierico è leggermente più elevato e le concentrazioni plasmatiche si mantengono più a lungo.

L'emivita della sisomicina è di circa 2 ore nell'adulto con funzionalità renale normale; è di circa 2-3 ore nei lattanti e di 5 ore nei neonati.

La sisomicina può essere somministrata nei neonati ogni 12 ore e nei lattanti ogni 8 ore in dose unitaria, senza che ne risulti un accumulo sierico.

In presenza di deficit della funzione renale tale emivita è tanto più allungata quanto maggiore è il danno renale e quindi gli intervalli fra due somministrazioni della sisomicina devono essere allungati in relazione al danno stesso.

Dopo somministrazione per via parenterale le concentrazioni più elevate di sisomicina si ritrovano a livello del rene. Concentrazioni minori si hanno nel polmone, nel fegato e nel cuore. I tassi della sisomicina sono bassi nel liquido cefalorachidiano; il trattamento delle meningiti necessita quindi di una somministrazione intratecale associato ad una per via generale. Tassi più elevati si ritrovano invece nelle secrezioni bronchiali e nel siero.

La sisomicina attraversa inoltre la barriera feto-placentare mentre è trascurabile il passaggio nel latte materno.

Nelle 24 ore, circa il 70% della dose somministrata viene escreta attraverso l'emuntorio renale in forma immodificata con clearance di poco inferiore a quella della creatinina. La sisomicina è emodializzabile: una emodialisi di 8 ore riduce di circa il 50% la concentrazione sierica dell'antibiotico.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La sisomicina è indicata per il trattamento delle infezioni sostenute da una o più delle seguenti specie patogene sensibili alla sisomicina: Escherichia coli, Proteus sp. (indolo-positivi e indolo-negativi), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, Serratia sp., Citrobacter sp., e Stafilococchi sp., inclusi i ceppi penicillino e meticillino resistenti.

La sisomincina è indicata per il trattamento delle infezioni sistemiche e/o localizzate, nelle quali la presenza di tali micoorganismi sia stata accertata o sia presunta; come ad esempio:

- infezioni pleuro-polmonari: bronchiti, broncopolmoniti, pleuriti, empiemi;
- infezioni del rene e delle vie genitourinarie: cistiti, pieliti, cistopieliti, pielonefriti, calcolosi infette, uretriti, prostatiti, vescicoliti;
- infezioni chirugiche: peritoniti, ascessi, flemmoni, osteomieliti, infezioni post-traumatiche, infezioni a carico delle ossa o delle parti molli, ferite infette, ustioni infette;
- infezioni ostetrico-ginecologiche: metriti, parametriti, salpingiti, salpingo-ovariti, pelviperitoniti, aborto settico, mastiti;
- stati settici: batteriemie, setticemie, setticopiemie;
- infezioni otorinolaringoiatriche non rispondenti ad altri chemioterapici: otiti medie, sinusiti, mastoiditi;
- infezioni gastro-enteriche e delle vie biliari;
- infezioni del sistema nervoso: meningiti, meningoencefaliti, etc.

Qualora una sepsi è causata o si sospetti che sia causata da batteri Gram-negativi, la sisomicina può essere usata come terapia iniziale. Qualora si sospetti una sepsi e non sia conosciuto il microorganismo infettante, la sisomicina può essere somministrata in associazione con un antibiotico di tipo penicillinico.

- Ove si presuma che vi sia anche un microoganismo anaerobico è opportuno prendere in considerazione un trattamento di associazione con un antibiotico idoneo.

- Qualora la sisomicina venga somministrata in associazione, non va mescolato nella stessa siringa o nel flacone per infusione con altri antibiotici.

Controindicazioni.

Ipersensibilità accertata alla sisomicina o ad altri aminoglicosidi. Miastenia.

Effetti indesiderati.

Il rischio di manifestazioni indesiderate risulta minimo nei pazienti con funzione renale normale quando la sisomicina viene somministrata alle dosi consigliate e per il periodo suggerito. Nei pazienti con alterata funzionalità renale trattati con dosi più elevate o per periodi superiori a quelli consigliati, sono stati riscontrati: proteinuria, modico aumento dell'azotemia o della creatininemia.

Raramente: lieve abbassamento nei toni alti dell'udito, capogiri, vertigini, ronzii, nistagmo, mialgie e parestesie transitorie; esantemi, prurito, allergie, anfilassi, cefalea, malessere, anoressia, vomito, dolori addominali, tachicardia, aumento della fosfatasi alcalina e SGOT, lieve epatomegalia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, scialorrea, stomatite, disturbi della visione, depressione, confusione.

Speciali precauzioni d'uso.

La sisomicina deve essere usata con prudenza nei soggetti portatori di una lesione vestibolare o cocleare.

La nefrotossicità e l'ototossicità della sisomicina impongono le seguenti precauzioni:

— soggetti con insufficienza renale: non utilizzare la sisomicina che in caso di effettiva necessità ed adottare la posologia in funzione della creatininemia. È necessario un controllo medico sulla funzione renale e uditiva. I tassi sierici della sisomicina devono essere controllati il più frequentemente possibile al fine di evitare di superare la soglia tossica per l'apparato cocleo-vestibolare fissato intorno a 10-12 mcg/ml. Inoltre sono da evitare tassi sierici residui superiodi a 2 mcg/ml.

— associazione con diuretici((v. interazioni medicamentose);

— evitare trattamenti prolungati soprattutto nei soggetti anziani.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Sotto il profilo sperimentale non vi sono indizi che depongano per un effetto teratogeno od embriotossico della sisomicina. Ciò nonostante si dovrebbe evitare l'impiego dell'antibiotico in gravidanza. Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato soltanto nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

La somministrazione contemporanea o in successione di sostanze potenzialmente nefro- e/o otossiche (antibiotici aminoglicosidici, polimixina B, colistina, viomicina, cefaloridina, diuretici a rapida azione quali furosemide e acido etacrinico) deve essere evitata. La contemporanea somministrazione di succinilcolina o tubocurarina o trasfusioni massive di sangue citratato potrebbero causare blocco neuromuscolare, che può essere rimosso con la somministrazione di sali di calcio. Il prodotto non va mescolato nella stessa siringa o nello stesso contenitore con altri farmaci.

Posologia e modo di somministrazione.

Può essere iniettato per via i.m. oppure e.v. La posologia deve essere adattata alla gravità del caso e varia in rapporto all'età, al peso corporeo ed alla funzionalità renale.

Pazienti con funzionalità renale normale.

Somministrazione intramuscolare

Adulti: nella generalità dei casi: 3 mg/Kg al dì, suddivisi in 2-3 somministrazioni (1 mg/Kg ogni 8 ore o 1,5 mg/Kg ogni 12 ore).

Nelle infezioni del tratto urinario ed extra-urinario di grado moderato la posologia può essere ridotta a 2 mg/Kg al dì in due somministrazioni. In particolare nelle infezioni delle basse vie urinarie può essere sufficiente una posologia di 1,5 mg/Kg al dì in un'unica somministrazione giornaliera.

Schema posologico orientativo:

Peso Corporeo (Kg)	Dose Singola (mg)	(ml)	Frequenza delle somministrazioni		
			Infez. sistemiche ed urinarie	Infez. moderate (anche urinarie)	Infez. delle basse vie urinarie
≦ 60	50	1	3 volte al dì	2 volte al dì	—
	75	1.5	2 volte al dì	—	1 volta al dì
> 60	75	1.5	3 volte al dì	2 volte al dì	—
	100	2	2 volte al dì	—	1 volta al dì

Nelle infezioni che costituiscono un pericolo per la vita del paziente è consigliata una terapia fino a 4 mg/Kg/die, da somministrarsi in 3 o 4 dosi per i primi 2-3 giorni di trattamento; successivamente la dose va ridotta a 3 mg/Kg/die.

Bambini: in presenza di infezioni causate da microorganismi sisomicino-sensibili, si consiglia una posologia di 3-4 mg/Kg/die suddivisa in tre dosi.

Neonati, lattanti e piccoli bambini:

ETÀ	DOSE SINGOLA (mg/Kg)		DOSE GIORNALIERA (mg/Kg)
inferiore a 2 settimane	2.5	2 volte al dì	5
da 2 a 4 settimane	2	3 volte al dì	6
da 1 a 12 mesi	1,5-2*	3 volte al dì	4,5-6*
superiore a un anno	1-1,5*	3 volte al dì	3-4,5*

* L'adeguamento della dose va stabilito in funzione dell'età del piccolo paziente, della gravità della localizzazione dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno e, ove possibile, dei valori dei tassi ematici.

Somministrazione endovenosa.

La posologia per via endovenosa è identica a quella consigliata per via intramuscolare.

Negli adulti la dose singola può essere diluita in 50 o 100 ml soluzione (fisiologica o destrosio al 5%) e va somministrata in 30' o 60'.

La sisomicina può essere iniettata direttamente in vena in 2-3 minuti.

Pazienti con funzionalità renale ridotta.

La posologia deve essere adattata al grado di compromissione, aumentando l'intervallo tra le somministrazioni o somministrando dosaggi ridotti ma più frequentemente.

Gli aminoglicosidi hanno un indice terapeutico ristretto: durante la somministrazione di sisomicina si dovrebbero evitare picchi ematici prolungati > 12 mcg/ml e non si dovrebbe somministrare una nuova dose del farmaco finché i livelli sierici minimi non siano ≦ 2 mcg/ml.

È indispensabile inoltre procedere ad un adeguamento della posologia, sorvegliare in modo regolare, la funzionalità renale, cocleare e vestibolare ed effettuare, nel miglior modo possibile, il controllo dei dosaggi sierici.

I valori della creatinina sierica o della clearance della creatinina endogena sono i tests migliori per appurare le condizioni della funzione renale e quindi poter adattare la posologia della sisomicina. Tale adattamento può venire effettuato sia in base ai valori della creatininemia, sia della clearance della creatinina.

In base ai valori della creatinina del siero si può:

1) o mantenere la dose unitaria di 1 mg/Kg i.m. ma allungare l'intervallo di tempo (in ore) tra le somministrazioni in base alla formula:

creatinina sierica (mg/l) x 0,8;

2) oppure conservare l'intervallo di 8 ore tra due somministrazioni riducendo la dose unitaria iniettata. In questo caso dopo la somministrazione della prima dose (1 mg/Kg) vengono iniettate ogni 8 ore, dosi ricavate dalla formula:

$$1^{a} \text{ dose di carico (mg/Kg) x } \frac{10}{\text{creatininemia (mg/l)}}$$

In base ai valori della clearance della creatinina endogena l'adeguamento della posologia viene effetuato iniettando (ogni 8 ore) dopo la prima dose di carico (mg/Kg) dosi calcolate secondo la seguente formula:

$$\text{1 mg/Kg x } \frac{\text{valore clearance creatinina del paziente}}{\text{valore clearance creatinina normale}}$$

Sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio o reazione tossica, la dialisi peritoneale o l'emodialisi accelerano l'eliminazone del farmaco dal circolo.

Avvertenze.

Il rischio di effetti collaterali a carico del rene o dell'VIII paio di nervi cranici è maggiore nei pazienti con funzionalità renale ridotta, anziani, disidradati, trattati con dosi più elevate e per periodi più prolungati di quelli consigliati (7-10 giorni). In tali pazienti si consiglia il controllo delle funzioni renale o otovestibolare.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

A tutt'oggi durante il trattamento con Sisomicina non sono stati notati effetti depressivi sul sistema nervoso centrale tali da influenzare la capacità di reazione e sconsigliare il paziente dal guidare veicoli o utilizzare particolari macchinari.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 685 del 22 dicembre 1975.

La sostanza non è soggetta a tale legge.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su prescrizione di ricetta medica.

Principio attivo: SOLFURO D'ORO COLLOIDALE IN SOLUZIONE AL 2%

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, FARMACOCINETICHE ED ELEMENTI DI TOSSICOLOGIA

Attualmente non è noto il meccanismo d'azione dei sali d'oro nel trattamento dell'artrite reumatoide: sembra comunque che l'oro interagisca in maniera complessa con la risposta infiammatoria e immunitaria.

È stato dimostrato che i sali d'oro alterano nel ratto le proprietà del collagene presumibilmente aumentando i legami crociati.

Farmacocinetica.

I sali d'oro idrosolubili sono assorbiti rapidamente dopo iniezione intramuscolare, le concentrazioni massime nel sangue vengono raggiunte in 2-6 ore a meno che il sale non sia sospeso in olio.

Nel sangue l'oro solubile é dapprima legato alle proteine (circa il 95% all'albumina); durante il corso della prima settimana, una parte sostanziale può essere trasferita agli eritrociti. I sali d'oro di distribuiscono nella membrana sinoviale e, in concentrazioni considerevoli nel fegato, reni, milza, surreni, linfonodi e midollo emopoietico. L'emivita plasmatica è di circa 7 giorni per una dose di 50 mg.

Della quantità d'oro assorbita, circa il 20% è rapidamente escreto, principalmente con le urine nel caso di composti solubili e con le feci nel caso di quelli insolubili. Il restante 80% si fissa per lungo tempo ai tessuti, principalmente rene, fegato e milza.

Tossicità acuta.

Topo i.m. DL50 > 951,8 mg/kg
Topo i.p. DL50 > 320 mg/kg
Ratto i.m. DL50 > 320 mg/kg
Ratto i.v. DL50 > 64 mg/kg

Tossicità subacuta.

Nel ratto il trattamento per via i.m. con dosi di 20 e 40 mg/kg 2 volte a settimana per 10 settimane, ha indotto solo alcune modificazioni di parametri urinari.

Nel cane il trattamento per via i.m. per 8 settimane con dosi bisettimanali crescenti di settimana in settimana da 10 mg/animale a 160 mg/animale ha causato solo un certo grado di anemia e piastrinopenia.

Tossicità cronica.

Gli unici dati anomali, dopo somministrazione nel ratto per via i.m. per 180 giorni con dosi di 20 e 40 mg/kg a settimana, sono risultati i seguenti: tracce di proteine ed emazie nelle urine, riduzione significativa del numero degli eritrociti, dei leucociti e delle piastrine, riduzione significativa dell'uricemia, ischemia delle anse capillari del rene, fatti di degenerazione ialino-granulosa nei tubuli con presenza di cilindri ialini.

INFORMAZIONI CLINICHE

Inidicazioni terapeutiche.

Artrite reumatoide nella fase precoce.

Controindicazioni.

Ipersensibilità nota alla sostanza.

La sostanza è controindicata in caso di malattia e insufficienza renale, insufficienza epatica, pregressa epatite, diatesi emorragica, malattie infettive compresa la TBC, diabete, affezioni cardiache, stati anemici gravi e grave debilitazione, agranulocitosi ed altre discrasie ematiche, affezioni eczematose, orticaria, lupus eritematoso disseminato, colite ulcerosa e ipertensione grave.

La sostanza è controindicata in pazienti che recentemente sono stati esposti a radiazioni e in quelli che hanno presentato gravi effetti tossici dovuti all'oro o ad altri metalli pesanti.

Deve essere evitato l'impiego contemporaneo di penicillamina, antimalarici, fenilbutazone, ossifenilbutazone e di ogni altro farmaco che possa determinare effetti inibenti sulla rigenerazione midollare.

La sostanza è controindicata in caso in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

Effetti indesiderati.

I sali d'oro tendono ad accumularsi nell'organismo.

Dopo la somministrazione di 300-500 mg possono comparire più frequentemente effetti gravi.

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

1) *a carico della cute:* le dermatiti costituiscono l'effetto indesiderato più comune. Generalmente si manifestano prurito, eritema e occasionalmente eruzioni papulari, vescicolari ed esfoliative che possono portare all'alopecia e alla caduta delle unghie. Sono stati descritti casi di Crisiasi (pigmentazione grigio-blu) specialmente nelle aree foto esposte. La dermatite può essere aggravata dall'esposizione alla luce del sole o può svilupparsi un rash attinico.

2) *A carico delle mucose:* stomatite (costituisce il secondo effetto indesiderato più comune), glossite e gengivite precedute eventualmente da sensazione di gusto metallico.

Sono stati, inoltre, segnalati faringiti, tracheiti, gastriti, coliti, vaginiti. Possono manifestarsi sindrome nefrosica e glomerulite con ematuria che sono generalmente lievi e regrediscono se vengono diagnosticate precocemente e se viene interrotto il trattamento. Comunque è importante eseguire l'analisi delle urine prima di ogni iniezione e sospendere immediatamente la terapia se si manifestano proteinuria o ematuria.

3) *A carico del sangue:* raramente possono manifestarsi eosinofilia, blocco midollare.

Per quanto concerne il blocco midollare è da rilevare che per molte settimane dopo una sola iniezione di sali d'oro può reperirsi oro nelle urine e che il danno può determinarsi, in alcuni casi, 4-5 mesi dopo l'interruzione di un trattamento, con anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia. Gli effetti nocivi, comunque, sono in rapporto con la dose e, secondo i composti usati ed i dosaggi adottati, possono andare da circa il 20% a circa il 40% dei casi trattati. Anche se eccezionalmente, sono stati descritti casi letali.

4) *Allergici:* reazioni anafilattoidi, vampate di calore, lipotimie, vertigini, sudorazione, malessere, astenia, nausea e vomito.

5) *Altri effetti:* occasionalmente sono stati segnalati crampi addominali, anoressia, diarrea, colite ulcerosa, cefalea, deposizioni corneali d'oro, cheratocongiuntivite, encefalite, anomalie EEG, ittero, epatiti, atrofia giallo acuta, neurite periferica, bronchite, polmonite interstiziale e fibrosi, febbre e perdita dei capelli parziale o completa.

Effetti meno frequenti ma più gravi possono comparire entro breve tempo dopo un'iniezione o in qualsiasi momento durante la terapia. Essi includono: shock anafilattico, sincope, bradicardia, ingrossamento della lingua, difficoltà a deglutire e a respirare, edema angioneurotico.

In questi casi il trattamento deve essere interrotto. Si può riscontrare un aumento del dolore articolare per uno, due giorni dopo un'iniezione che generalmente diminuisce dopo le prime somministrazioni della sostanza.

Se compaiono effetti indesiderati la terapia con composti d'oro deve essere interrotta. Questa misura può essere sufficiente per il controllo delle reazioni più lievi. Gli effetti indesiderati più gravi richiedono la somministrazione di corticosteroidi per via sistemica o di un agente chelante come il dimercaprolo (BAL).

Speciali precauzioni d'uso.

La sostanza deve essere somministrata con estrema cautela nei soggetti anziani, negli ipertesi, nei pazienti con rash cutaneo, in caso di ipersensibilità ad altri medicamenti ed in pazienti con compromissione del circolo cerebrale. Prima di ogni iniezione il medico deve controllare il paziente e informarsi circa la comparsa di effetti indesiderati. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 15 minuti dopo l'iniezione. La sostanza va somministrata per via intramuscolare facendo precedere all'iniezione lo scuotimento della fiala. La somministrazione endovenosa deve essere evitata per i potenziali rischi di gravi manifestazioni allergiche.

Uso in caso di gravidanza e allattamento.

Da non somministrare in caso di gravidanza accertata o presunta, in quanto i sali d'oro attraversano la barriera placentare e ciò può essere rischioso per il feto. È stato dimostrato che l'oro passa nel latte materno pertanto nelle donne che allattano è necessario sospendere l'allattamento.

Interazione medicamentose.

(Vedi controindicazioni).

Posologia e modo di somministrazione.

Un ciclo di cura deve prevedere la somministrazione di 1 g di oro metallo che corrisponde a 60 ml di solfuro d'oro colloidale e può essere prolungata senza inconvenienti fino a 120 ml. Se necessario, ed a solo giudizio del medico curante, si potrà ripetere il trattamento.

Si consiglia di iniziare la cura iniettando 1 ml di liquido e proseguire in crescendo con 2 ml - 3 ml - 4 ml - 5 ml. Ogni iniezione deve essere fatta ad intervalli di 4 o 5 giorni. L'iniezione intramuscolare deve essere fatta lenta e profonda e si consiglia di iniettare, dopo il liquido, una piccola quantità d'aria per pulire l'ago di quanto vi è rimasto (1/10 o 2/10 di ml).

In tal modo, quando si ritira l'ago, si evita che rimanga nel tessuto superficiale anche una minima quantità di sale d'oro.

Sovradosaggio.

Con dosi elevate sono stati descritti effetti a carico del rene (ematuria, proteinuria), effetti ematologici (trombocitopenia, granulocitopenia), febbre, nausea, vomito, diarrea e vari disturbi cutanei come lesioni papulo-vescicolari, orticaria, dermatite esfoliativa, tutti accompagnati da prurito.

Nei casi gravi di intossicazione aurea, per ottenere rapidamente la scomparsa della tossicità, si possono somministrare:

— dimercaprolo (BAL) per via intramuscolare o

— penicillamina per via orale, nella quantità e ripetitività consigliate.

In ogni caso secondo parere medico.

Avvertenze.

Una volta escluse altre cause, i seguenti sintomi devono essere interpretati come segni premonitori di tossicità: rapida diminuzione dell'emoglobina, leucopenia, eosinofilia, piastrinopenia, albuminuria, ematuria, prurito, dermatite, stomatite, ittero e petecchie. In questi casi il trattamento deve essere sospeso. Se durante la terapia compaiono prurito, rash o altre manifestazioni cutanee il paziente deve informare tempestivamente il medico.

Onde evitare possibili fenomeni di fotosensibilizzazione i soggetti trattati devono evitare di esporsi al sole, ai raggi U.V. artificiali ed ai raggi X. Durante la terapia è opportuna un'accurata igiene orale. Le donne in età riproduttiva devono essere informate circa i rischi che corrono se restano incinte durante la terapia.

È necessario, inoltre, tener presente ai fini di una eventuale gravidanza la lenta escrezione dell'oro e la sua persistenza nei tessuti corporei anche dopo l'interruzione del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento è opportuno eseguire un emocromo, una conta delle piastrine, un'analisi delle urine e un test di gravidanza. L'analisi delle urine deve essere ripetuta prima di ogni iniezione; l'emocromo e la conta delle piastrine devono essere eseguiti ogni 15 giorni; l'azotemia deve essere controllata ogni mese.

La conta delle piastrine è inoltre indicata ogni qualvolta si presentano porpora o ecchimosi.

La presenza di albumina in tracce nelle urine non richiede la sospensione della terapia, mentre bisogna interromperla in presenza di albuminuria notevole o di edemi e di ematuria.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non segnalati.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge 685 del 22 dicembre 1975.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: SULODEXIDE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Farmacodinamica.

Sulodexide ha dimostrato, negli studi di farmacodinamica, di essere attivo in numerosi modelli di dislipidemie come quelle indotte da margarina, fruttosio, etanolo, dieta ipercolesterolemica e da siero eterologo. Tale attività è mediata dalla liberazione e attivazione delle lipoproteinolipasi; è accertato inoltre che Sulodexide inibisce l'"uptake" delle lipoproteine VLDL da parte della parete arteriosa o a causa della formazione di complessi o a causa della tendenza di Sulodexide a legarsi all'endotelio. Tale legame oltre a permettere l'attivazione in loco delle lipoproteinolipasi determina anche l'inibizione del "binding" della trombina.

L'aumentata attività respiratoria del tessuto aortico, la diminuita viscosità ematica, la diminuita adesività piastrinica, possono essere considerati come effetti indiretti del meccanismo d'azione di Sulodexide, meccanismo che, fra l'altro, coinvolge gli inibitori della plasmina (attività fibrinolitica) e di altre sieroproteasi (attività anti Xa, attività anticomplementare ecc.).

Agli effetti sul quadro lipemico e coagulativo fanno riscontro analoghi effetti a livello epatico e soprattutto vascolare e cardiaco: infatti nei modelli di aterosclerosi sperimentale si osserva l'inibizione dell'accumulo sottointimale di lipidi ed una più rapida regressione delle lesioni aterosclerotiche (o placche).

Tossicologia.

Tossicità acuta: somministrato nel topo e nel ratto, non provoca alcuna sintomatologia tossica fino alle dosi di:
240 mg/Kg per os; 144 mg/Kg per i.m.;
144 mg/Kg per i.p.; 54 mg/Kg per i.v.;
DL50 La DL50 nel topo è di 2595 mg/i.m.; 1980 mg/Kg i.p. > 9000 mg/Kg/os.
La DL50 nel ratto è di 3240 mg/Kg/i.m.; 2385 mg/Kg/i.p. > 9000 mg/Kg/os.

Tossicità subacuta: somministrato per 28 giorni i.v. alla dose di 150 ULS/Kg a cani non ha dato luogo a fenomeni di intolleranza, a variazioni dei parametri ematochimici e a modificazioni anatomapatologiche dei principali organi.

Tossicità cronica: somministrato per os per 180 giorni alla dose di 200 USL/Kg nel cane non ha presentato al termine del trattamento alcuna variazione di rilievo del quadro ematologico, dei parametri urinari e fecali e dei parametri istologici a carico dei principali organi.

Tossicità fetale: alle prove di tossicità fetale nel coniglio è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici fino alla dose di 540 ULS/Kg per via sottocutanea.

Mutagenesi: risulta sprovvisto di attività mutagena nei seguenti test: Ames; sintesi riparativa non programmata di DNA in linfociti umani (UDS); non disgiunzione in Aspergillus; crossing-over in Aspergillus; soppressori di metionina in Aspergillus.

Farmacocinetica.

Assorbimento: Sulodexide presenta un assorbimento attraverso la barriera gastro-intestinale dimostrabile in base agli effetti farmacodinamici dopo somministrazione orale, intraduodenale, intraileale e rettale nel ratto.

Sono state dimostrate le correlazioni dose-effetto e dose-tempo nel ratto e nel coniglio previa somministrazione per le vie sopraelencate. La sostanza marcata con Tritio si accumula inizialmente nelle cellule dell'intestino per poi essere liberata dal polo sierico nel circolo sistemico. Il livello di Tritio plasmatico aumenta per 9 ore e la concentrazione del radioisotopo aumenta nel tempo significativamente a livello di: cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo, plasma.

Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazioni i.m. e i.v. hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto con le normali posologie.

Metabolismo: epatico.

Escrezione: urinaria.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Aterosclerosi. Terapia coadiuvante nelle arteriopatie periferiche arteriosclerotiche e nelle sindromi tromboemboliche Displipidemie specie nei pazienti ad alto rischio (ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie, iperlipoproteinemie).

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto; trattandosi di una struttura molecolare simile a quella dell'eparina, è preferibile non somministrare nei pazienti ipersensibili all'eparina.

Effetti indesiderati.

In casi rari si può avere sensibilizzazione con manifestazioni cutanee o in sedi diverse; tuttavia le eventuali manifestazioni di insofferenza scompaiono rapidamente con la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Se del caso, istituire una terapia adeguata.

Precauzioni d'uso.

Data la bassa tossicità, non presenta particolari precauzioni d'uso.

Comunque nei casi in cui è in atto un trattamento con anticoagulanti è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulanti.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-fetotossici.

Interazioni medicamentose ed altre.

Essendo Sulodexide una moleca eparinosimile può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente.

Posologie e modo di somministrazione per adulti.

Da 300 a 600 UL al dì, per via i.m. o e.v.; oppure 150 UL per via orale 3 volte al dì lontano dai pasti.

Il ciclo terapeutico va ripetuto almeno 2 volte l'anno. A giudizio del medico la posologia può essere variata in quantità e/o frequenza.

Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti).

L'incidente emorragico è l'unico effetto ottenibile da un sovradosaggio. In caso di emorragia occorre iniettare come si usa nelle "emorragie epariniche", Solfato di Protamina all'1% (3 ml i.v. = 30 mg).

Avvertenze.

In tutti i casi in cui sia in atto un trattamento con anticoagulanti è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulativi.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: TICLOPIDINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

La ticlopidina appartiene alla classe delle tienopiridine ed è dotata di peculiare attività antitrombotica, in quanto diminuisce l'adesività piastrinica, inibisce l'aggregazione piastrinica (indotta da ADP, collagene, trombina ed endoperossidi), stimola la disaggregazione piastrinica, diminuisce l'iperaggregabilità eritrocitaria (indotta da protamina solfato), migliora la capacità degli eritrociti di modificare la propria forma (filtrabilità).

Proprietà tossicologiche.

La valutazione della tossicità della ticlopidina è stata eseguita sul ratto e sul topo. Le vie di somministrazione impiegate sono state quella orale e intraperitoneale per il topo. La DL50 nel ratto è stata rispettivamente 1400 ± 220 mg/Kg per via orale e 60,6 ± 8,6 mg/Kg per via venosa. La DL50 nel topo è risultata rispettivamente 630 ± 87 mg/Kg per via orale e 123 ± 37 per via intraperitoneale.

Farmacocinetica.

Dopo la somministrazione di una dose unica di ticlopidina per via orale (250 o 500 mg) la massima concentrazione plasmatica del principio attivo è raggiunta alla 2ª ora ed il farmaco viene quasi completamente eliminato dal torrente circolatorio otto ore dopo la somministrazione.

Alle dosi terapeutiche l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dalla ticlopidina diviene significativa dopo 24-48 ore dall'inizio del trattamento; l'effetto massimo viene raggiunto in 5ª - 6ª giornata e scompare 5-6 giorni dopo la sospensione della terapia.

La somministrazione nell'animale da esperimento (ratto) di ticlopidina marcata con C^{14} per via orale a dosi di 25 mg/Kg ha evidenziato che il prodotto viene eliminato per circa il70% attraverso la via bilare e per il 30% attraverso l'emuntorio renale.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La sostanza è indicata nelle seguenti condizioni cliniche nelle quali sia richiesto un trattamento antitrombotico:
- emodialisi;
- arteriopatie obliteranti periferiche;
- trombosi della vena centrale della retina;
- circolazione extracorporea e bypass aortocoronarico.

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale accertata alla sostanza.

La sostanza è controindicata nei soggetti che presentano o hanno presentato leucopenia, piastrinopenia o agranulocitosi.

In considerazione del fatto che la sostanza, per il suo meccanismo d'azione, induce un allungamento del tempo di sanguinamento, il suo impiego è controindicato nei pazienti con patologia a rischio emorragico; in particolare la ticlopidina è controindicata nelle diatesi emorragiche, pregresse o in atto, nelle lesioni organiche suscettibili di sanguinamento, come le ulcere dell'apparato gastroenterico, e nelle epatopatie gravi, sindromi cerebrali emorragiche in fase acuta.

Per lo stesso motivo, l'associazione con farmaci antivitamina K, eparina, antiinfiammatori non steroidei, dovrà essere oggetto di attenta osservazione clinica e bioumorale.

La somministrazione contemporanea di aspirina e di altri antiaggreganti o anticoagulanti va evitata.

In qualche caso è stata segnalata, durante il trattamento con ticlopidina, la comparsa di trombocitopenia, aplasia midollare, leucopenia o agranulocitosi tavolta anche ad esito irreversibile.

Pertanto la sostanza deve essere impiegata dove il vantaggio terapeutico è rilevante. In ogni caso si raccomanda nei primi due mesi di trattamento, un controllo quindicinale della crasi ematica, in particolare dei leucociti e delle piastrine. Quando durante il trattamento insorga faringite, angina od episodio febbrile deve essere immediatamente informato il medico curante. Inoltre deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici (ad esempio Nifedipina).

Va infine escluso ogni impiego nella prevenzione primaria in soggetti clinicamente sani.

Effetti indesiderati.

Sono stati segnalati, oltre a movimenti delle transaminasi, anche rari casi di ittero; si raccomanda quindi di effettuare controlli della funzionalità epatica.

In taluni casi sono stati riferiti disturbi dispeptici (nausea, senso di peso epigastrico, ecc.) che scompaiono se il medicamento viene assunto a stomaco pieno.

Raramente sono state descritte eruzioni cutanee, transitorie prontamente risoltesi con l'interruzione del trattamento.

Speciali precauzioni per l'uso.

In caso di intervento chirurgico non urgente, e tranne nel caso nel quale l'azione antitrombotica sia auspicata, arrestare il trattamento una settimana prima, e ciò in rapporto all'eventuale rischio emorragico. Dopo la sospensione del trattamento è consigliabile valutare l'eventuale perdurare dell'effetto del prodotto sull'emostasi (tempo di sanguinamento).

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Sebbene non siano noti effetti dannosi sull'embrione, se ne sconsiglia, per misura precauzionale, l'uso in gravidanza.

Interazioni medicamentose.

Come previsto fra le controindicazioni va attentamente valutata o del tutto evitata, rispettivamente l'associazione di ticlopidina con farmaci antivitamina K, eparina, farmaci antiinfiammatori non steroidei, acido acetilsalicilico, altri farmaci antiaggreganti o anticoagulanti.

Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici (ad esempio Nifedipina).

Posologia e modo di somministrazione.

La posologia consigliata per la terapia a lungo termine è di 250-500 mg al dì per via orale.

Sovradosaggio.

A tutt'oggi non sono stati segnalati casi di sovradosaggio della sostanza. In caso di assunzione accidentale di dosi elevate è consigliabile la messa in atto delle misure terapeutiche urgenti indicate per le intossicazioni accidentali (gastrolusi etc.).

Avvertenze.

In corso di terapia effettuare il controllo della crasi ematica secondo le modalità riportate al paragrafo "Controindicazioni".

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso della macchina.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Su prescrizione di ricetta medica, da rinnovare volta per volta.

Principio attivo: TIMOPENTINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Tossicità.

Nelle prove di tossicità nel topo (i.v. e s.c.) è stata evidenziata una DL50 > 5000 mg/kg.

Nella scimmia la DL50 non ha potuto essere determinata e dosi fino a 60 volte quelle previste nell'uomo sono state ben tollerate. Inoltre gli studi di fertilità non hanno evidenziato danni all'apparato riproduttivo nè attività teratogena.

Attività.

La Timopentina è un pentapeptide sintetico, che rappresenta la sequenza lineare degli aminoacidi 32-36 della molecola intatta di timopoietina.

La Timopentina presenta un'attività biologica comparabile a quella della molecola intera e ne rappresenta probabilmente il sito attivo.

La Timopentina induce differenziazioni fenotipiche e maturazione funzionale dei precursori dei T-linfociti e dei T-linfociti immaturi. La Timopentina è un polipeptide isolato dal timo costituito da 45 aminoacidi; si tratta di un ormone pleiotropico che induce la differenziazione da protimocita a timocita.

Meccanismo d'azione.

La Timopentina sembra influenzare la maturazione dei precursori dei T-linfociti e dei T-linfociti immaturi tramite un segnale mediato dall'AMP ciclico. La regolazione delle risposte immunitarie nei linfociti maturi sembra avvenire tramite un segnale mediato dal GMP ciclico.

Farmacocinetica.

L'emivita plasmatica della Timopentina è approssimativamente di 30 secondi. Le peptidasi ematiche degradano infatti la molecola negli aminoacidi che la costituiscono, rendendola inattiva. Variazioni funzionali nei linfociti sono state osservate entro due ore dalla somministrazione della Timopentina e permangono indotte (specialmente nelle cellule T) fino a 5 giorni dopo la somministrazione per via endovenosa di una singola dose.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La Timopentina immunomodulatrice è indicata nel trattamento di:

— rimozione chirurgica del timo e suo danneggiamento in seguito a radiazioni.

— deficit immunitari primari con assenza o incompleto sviluppo del timo e conseguente alterazione nella maturazione dei linfociti (T in particolare), quali sindrome di Di George, gravi immunodeficienze combinate (sindrome di Nezeloff), deficienze pure di T-linfociti, atassia-teleangectasia.

Può essere usata come coadiuvante in condizioni di immunodeficienza secondaria, in cui sia stata dimostrata o si sospetti una compromissione dell'immunità cellulo mediata quali:

— infezioni croniche o ricorrenti (ad esempio infezioni da Herpes simplex), malattie granulomatose, malattie autoimmuni (in queste ultime l'opportunità di somministrare Timopentina va valutata caso per caso).

È indicata inoltre nella terapia adiuvante la stimolazione delle risposte immunitarie in concomitanza con vaccinazioni (ad esempio contro l'epatite-B).

Controindicazioni.

La Timopentina non deve essere somministrata a pazienti che abbiano dimostrato ipersensibilità al prodotto.

Effetti indesiderati.

Si sono osservati rari casi di reazioni allergiche (prurito, leggero rash, eritema intermittente al viso e al petto, edema periorbitale).

Tali fenomeni, solitamente transitori, si sono risolti spontaneamente oppure in seguito a somministrazione di antistaminici, steroidi o una associazione di questi.

Talvolta si sono osservati disturbi in sede di iniezione (dolore, bruciore, prurito, lesioni eritematose, emorragie ed infiltrato locale) che tuttavia non hanno richiesto di norma l'interruzione del trattamento. Si raccomanda di controllare periodicamente il numero dei leucociti, in quanto si sono osservati rari casi di leucocitopenia durante il trattamento con Timopentina. In caso si verifichi granulocitopenia si suggerisce di sospendere il trattamento.

Speciali precauzioni d'uso.

Il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti con sindrome di iper-IgE. In tali pazienti infatti il trattamento può provocare un peggioramento delle lesioni eczematose, un aumento dei livelli circolanti di immunoglobuline E e del numero degli eosinofili.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Poichè non esistono al momento dati sufficienti, l'uso del farmaco in gravidanza non è raccomandato. Comunque gli studi di fertilità nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato danni all'apparato riproduttivo nè effetti teratogeni.

Interazioni medicamentose.

Poichè la Timopentina agisce sulle funzioni dei linfociti, farmaci che ne bloccano o stimolano l'attività dovrebbero essere usati con cautela, se somministrati contemporaneamente.

Posologia e modalità d'uso.

Si raccomanda il seguente schema posologico:

— Immunodeficienze primarie: Dose d'attacco 0,5 — 1 mg/kg/die i.m. o s.c. per le prime 2 settimane di terapia.

Dose di mantenimento 0,5 — 1 mg/kg i.m. o s.c. 2-3 volte la settimana.

— immunodeficienze secondarie e terapie adiuvanti in concomitanza di vaccinazioni: 50 mg s.c. per 3 volte la settimana per 3-6 settimane.

Nel caso di malattie autoimmuni si consiglia la stessa dose per somministrazione endovenosa lenta (50 mg diluiti in 10 ml di soluzione fisiologica da somministrare in 10 minuti).

A giudizio del medico il trattamento può essere prolungato o ripetuto.

Sovradosaggio.

Non sono stati finora resi noti casi di sovradosaggio.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso della macchina.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Principio attivo: TIMOSTIMOLINA

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

La timostimolina è costituita da un complesso ormonale di polipeptidi estratto e purificato da timo bovino.

Le attività biologiche ed immunobiologiche del preparato, studiate e definite ricorrendo ai tests classici ed ai più sofisticati parametri laboratoristici moderni, si compendiano in una stimolazione e regolazione della risposta immunitaria cellulare. Supplendo parzialmente o potenziando le funzioni timiche, la timostimolina induce la maturazione e l'assunzione di una piena immunocompetenza da parte di quel linfocita T, congenitamente o secondariamente deficitario, cui, in condizioni fisiologiche è affidato il ruolo di coordinatore dell'immunità specifica.

Notoriamente, all'efficienza delle difese immunitarie specifiche, cellulare ed anticorpale, viene riconosciuta la capacità di difesa dell'organismo contro il *non proprio*, in particolare agenti infettivi virali e cellule tumorali.

La timostimolina, la cui attività farmacologica si è dimostrata non specie-specifica, presenta un indice terapeutico molto elevato. La sua DL_{50} dopo iniezione endovenosa od intramuscolare, risulta praticamente non valutabile nel topo e nel ratto per dosi anche superiori a 1.000 mg/Kg.

Prove di tossicità subacuta e cronica condotte in animali di specie diversa non hanno rilevato danno di sorta ad organi, apparati e funzioni fondamentali.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato la rapidità della risposta biologica della timostimolina a più tests (numero totale di linfociti, % di rosettanti) tra quelli normalmente usati per valutare l'effetto di farmaci immunomodulatori. Di solito, dopo una settimana di trattamento quotidiano si assiste al ripristino della risposta cellulo-mediata. Tale situazione ottimale si mantiene somministrando il preparato ogni 2 o 3 giorni.

Dopo sospensione del trattamento, l'effetto della timostimolina si esaurisce lentamente, nello spazio di qualche settimana.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

La timostimolina trova indicazione negli stati d'immunodeficienza primitiva (aplasia timica congenita, sindromi da T deficit cellulare puro, candidosi cutaneo-mucosa cronica, atassia telangiectasia, s. di Wiskott-Aldrich, dermatite atopica intrattabile). La timostimolina può essere usata come coadiuvante in condizioni di immudeficienza secondaria in cui sia dimostrata o si sospetti una compromissione dell'immunità cellulo-mediata (epatite cronica attiva, bronconeumopatie virali, encefalite secondaria ad infezioni ricorrenti da virus, varicella emorragica, infezioni ricorrenti da virus dell'Herpes Simplex, melanoma maligno, tumori inoperabili del tratto digerente, infezioni sovrapposte a neoplasie, infezioni dell'età senile, sarcoidosi, m. di Hodgkin, effusioni pleuriche maligne).

Controindicazioni.

La sola controindicazione assoluta all'impiego della timostimolina è rappresentata dalla provata intolleranza all'iniezione di proteine eterologhe bovine.

Effetti indesiderati.

La somministrazione del prodotto non ha determinato l'insorgenza di effetti indesiderati apprezzabili clinicamente, fatta eccezione per la risposta dolorosa transitoria e regredibile in breve tempo nella sede di iniezione.

I rari casi di reazione alla timostimolina sinora osservati (orticaria) sono apparsi dominabili agevolmente con la somministrazione di cortisonici. In caso di manifesta intolleranza si consiglia di sospendere il trattamento o di procedere a desensibilizzazione secondo Besredka.

Speciali precauzioni per l'uso.

Vedere sotto "Avvertenze"

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Gli studi svolti non hanno evidenziato controindicazioni in caso di gravidanza ed allattamento. Si consiglia, comunque, l'uso del prodotto sotto diretto controllo medico.

Interazioni medicamentose ed altre.

Non sono state riscontrate interazioni con altri farmaci. il preparato può interferire con la terapia immunosoppressiva mirata.

Posologia e modalità di somministrazione per adulti e bambini.

La Timostimolina viene somministrata alla dose media da 0,3 mg/kg/die a 1 mg/kg/die la prima settimana di trattamento, quindi 2-3 volte settimana, per tempi variabili da settimane a parecchi mesi.

Nelle infezioni e sovrainfezioni acute il trattamento, specie pediatrico, può essere interotto, a risultato conseguito, anche dopo pochi giorni.

Sovradosaggio.

Non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio.

Avvertenze.

Nei soggetti atopici o con precedenti di reazioni allergiche il preparato deve essere usato con prudenza. nelle malattie autoimmuni, l'opportunità della somministrazione della timostimolina va valutata caso per caso.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondola legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Principio attivo: UBIDECARENONE

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE
ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Proprietà farmacologiche.

L'Ubidecarenone è una sostanza chimicamente definita come 2, 3-dimetossi-5-metil-6-decaprenil benzochinone, particolarmente abbondante nei mitocondri del miocardio.

Si tratta di un coenzina che svolge un'importante ruolo nella catena respiratoria mitocondriale, dove presiede, al pari dei citocromi, al trasporto degli elettroni. Poichè a questo trasporto sono legati i processi energetici, è facilmente comprensibile come un difetto o una carenza in questo sistema enzimatico possa portare ad alterazioni metaboliche anche assai gravi.

Dal punto di vista farmacologico si è osservato che la somministrazione di ubidecarenone per via orale può riportare alla norma i tassi di questo enzima nei tessuti carenti, con ripristino della funzione tessutale compromessa.

In particolare è stato osservato che in cuori isolati, nei quali era stata indotta un'ischemia del miocardio con somministrazione di isoproterenolo o con diminuzione del flusso di perfusione, l'aggiunta di coenzima Q10 è in grado di ridurre il danno miocardico e di ripristinare la concentrazione di sostanze energetiche (ATP) intracellulari, con contemporaneo miglioramento della capacità contrattile.

In vivo, la somministrazione preventiva di Ubidecarenone a cani sottoposti alla legatura delle coronarie, contrasta efficacemente l'insorgenza di aritmie conseguenti a riperfusione e vengono altresì inibite, nei ratti e nei cani, le alterazioni miocardiche indotte da anestetici e quelle vascolari indotte da dieta ipersalina e da ormoni mineraloattivi (DOCA).

Tossicologia.

Tossicità acuta: Ubidecarenone somministrato per os in topi, ratti e cani, presenta una tossicità molto bassa; non determina, infatti, effetti letali o tossici a 24 ore ed a 7 giorni dalle somministrazioni di dosi singole superiori a 12.000 - 24.000 volte la dose terapeutica umana singola pro kg di peso (DTS), mentre la DL50 per via parenterale è elevatissima : topo 379,9 mg/kg (limiti fiduciali 330,8 — 434), ratto 253,5 mg/kg (limiti fiduciali 291,7 — 428,5).

Tossicità subacuta: Ubidecarenone risulta ben tollerato nel ratto e nel cane anche quando viene somministrato per os per 30 giorni consecutivi, alla dose di 400 mg/kg/die. Non determina nè casi di morte nè alcun effetto tossico sistematico a carico dell'intima struttura dei singoli organi e delle loro funzioni.

Tossicità cronica: somministrato nel ratto e nel cane per 180 giorni a dosi/kg/die pari a 1.600 volte la dose terapeutica umana massima pro kg e pro die (DTD), non ha determinato alcun caso di morte nè alcun segno di tossicità, nè alcuna significativa modificazione di tutti i parametri esaminati.

Tossicità fetale: le ricerche sperimentali di tossicità fetale hanno dimostrato che l'Ubidecarenone somministrato nel ratto e nel coniglio a dosaggi di 100-200-400 mg/kg/die, non modifica in alcun modo la fertilità ed il ciclo riproduttivo, non danneggia lo svolgersi della gravidanza, non induce effetti nocivi sulla gestante, permette un normale travaglio e l'espletamento di parti eutocici, non comporta danni in periodo peri e post-natale, non ha attività teratogena, non ha attività mutagena.

Farmacocinetica.

L'Ubidecarenone, dopo somministrazione orale, viene assorbito prevalentemente tramite il sistema linfatico.

Nell'uomo la concentrazione ematica di Ubidecarenone, dopo somministrazione orale di una dose di carico, raggiunge il picco massimo tra la 4ª e la 6ª ora, dopo 24 ore si ha un picco secondario probabilmente dovuto ad un ricircolo entero-epatico.

Il tempo di emivita plasmatica è stato studiato nei ratti e nei conigli mediante somministrazione endovenosa di Ubidecarenone marcato, alla dose di 0,6 mg/kg. Dalla curva biesponenziale che è stata ricavata è risultato che il tempo di emivita è di 1,2 ore nel ratto e 6,5 nel coniglio nella fase veloce e di 17,8 ore nel ratto e 21,7 ore nel coniglio nella fase lenta.

Dopo somministrazione orale l'Ubidecarenone si distribuisce in concentrazioni elevate nel fegato, nel cuore, nel rene, nei polmoni e, in misura minore, negli altri organi. Nelle cellule, i livelli più elevati di Ubidecarenone si riscontrano nella frazione mitocondriale.

A seguito di somministrazione orale, dopo 7 giorni, l'escrezione per via fecale è pari all'85-90%, per via urinaria è pari al 2-3%.

Nell'uomo i livelli plasmatici basali presentano valori medi di 0,85 mcg/ml. La somministrazione di Ubidecarenone esogeno eleva significativamente i livelli plasmatici di Ubidecarenone endogeno. Infatti, al settimo giorno di trattamento, verosimilmente in una situazione di "steady state", i livelli plasmatici medi risultano essere di 1,80 mcg/ml.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

Alterazioni del miocardio caratterizzate da ridotto inotropismo: miocardiosclerosi senile, insufficienza cardiaca congestizia, cuore polmonare cronico, in associazione a digitale o ad altri cardiotonici.

Coadiuvante nel trattamento delle cardiopatie ischemiche acute e croniche e dell'ipertensione arteriosa. Prevenzione dei danni cardiaci conseguenti all'uso di alcuni antibiotici antitumorali cardiotossici (adriamicina, daunomicina).

Controindicazioni.

Ipersensibilità individuale già accertata verso il preparato.

Effetti secondari.

L'Ubidecarenone è in genere ben tollerato. Sono stati talvolta segnalati, durante il trattamento, disturbi gastrici, riduzione dell'appetito, nausea, diarrea, eruzioni cutanee. In caso di comparsa di reazioni secondarie occorre interrompere il trattamento.

Speciali precauzioni per l'uso.

Uso in caso di gravidanza e di allattamento.

Anche se gli studi teratologici condotti con Ubidecarenone sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso dei primi tre mesi di gravidanza va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Interazioni medicamentose o altre.

Non note, fino ad ora.

Posologia e modo di somministrazione.

10 mg 3 volte al giorno dopo i pasti. Tale posologia, a giudizio del medico curante e secondo le esigenze del caso, può essere aumentata sino a 20 mg 3 volte al giorno.

Sovradosaggio.

In letteratura non sono stati descritti casi di iperdosaggio.

Avvertenze.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Tabella di appartenenza secondo la legge 22 dicembre 1975 n. 685.

Sostanza non soggetta alla legge n. 685/75.

Regime di dispensazione al pubblico.

Vendita su prescrizione di ricetta medica.

Principio attivo: UROCHINASI

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

L'urochinasi è un enzima estratto dall'urina umana, normalmente reperibile in due forme di peso molecolare rispettivamente 54.000 e 33.000 daltons, che determina l'attivazione enzimatica del sistema fibrinolitico endogeno, convertendo il plasminogeno ematico inattivo in plasmina.

Con questo meccanismo d'azione esplica la sua attività litica sui depositi di fibrina ed in particolare determina un'intensa azione trombolitica a livello dei coaguli ematici e delle formazioni tromboemboliche di recente formazione dissolvendoli e ripristinando in un tempo relativamente breve il normale flusso sanguigno senza dare luogo ad evidenti effetti collaterali, previene ed elimina i danni determinati dalle ostruzioni vasali. L'attività fibrinolitica dell'urochinasi viene determinata quantitativamente in riferimento a preparazioni standard (Standard di riferimento O.M.S.) e viene espressa, correntemente, in Unità Internazionali (U.I.) praticamente equivalenti alle Unità C.T.A. (Standard Committee on Thrombolytic Agents).

L'intensità fibrinolitica "in vivo" dell'urochinasi dipende:

— dai fattori emodinamici che ne regolano la diffusione e concentrazione a livello del coagulo;
— dai livelli di inibitori plasmatici;
— dalle quantità di plasminogeno e di fibrina presenti nel coagulo;
— dall'estensione e dall'età del coagulo.

L'urochinasi è priva di antigenicità in quanto trattasi di proteine di origine umana e, nella pratica clinica, rispetto agli agenti fibrinolitici di origine batterica (streptochinasi) presenta molteplici vantaggi:

1) può essere somministrata a dosi standardizzate e la sua efficacia è costante anche in trattamenti ripetuti in quanto non risultano naturalmente presenti nè si formano anticorpi neutralizzanti;

2) ha il vantaggio di provocare più raramente complicazioni di tipo emorragico poichè presenta un'attività fibrinolitica meno intensa;

3) provoca raramente reazioni allergiche.

Nelle prove di tossicità acuta, dosi singole di urochinasi oltre cento volte superiori a quelle impiegate in clinica, somministrate per via endovenosa od endoperitoneale, non sono risultate letali nel topo e nel ratto.

Studi di tossicità sub-acuta negli stessi animali hanno confermato l'innocuità del prodotto. In particolare 7 giorni consecutivi di trattamento e.v. nel ratto con dosi quotidiane fino a 350.000 UI/Kg non hanno provocato effetti tossici macroscopici e l'esame istologico dei principali organi ha permesso di escludere alterazioni e lesioni.

Inoltre studi condotti sul ratto e sul coniglio hanno evidenziato l'assenza di teratogenicità e l'assenza di influenza sulla gestazione, sulla vitalità e sullo sviluppo corporeo del feto.

Dopo iniezione endovenosa, l'urochinasi abbandona rapidamente il circolo.

Il suo tempo di emivita deve ritenersi compreso fra 9 e 16 minuti. La sostanza si concentra principalmente nel fegato e nel rene. Pazienti con alterata funzionalità epatica possono presentare un aumento dell'emivita plasmatica della sostanza. Piccole quantità di urochinasi sono eliminate con l'urina e con la bile.

Non è noto se la sostanza attraversa la placenta o se passa nel latte.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche.

L'urochinasi è indicata in tutte le forme di tromboembolia e di trombosi delle arterie e delle vene.

Controindicazioni.

Manifestazioni emorragiche in corso o stati emorragici recenti: recenti emorragie dell'apparato urogenitale, emorragie od ulcerazioni dell'apparato gastro-enterico (ulcera peptica in fase attiva o precedentemente sanguinante, colite ulcerosa); stati congeniti od acquisiti di ipo-coagulabilità o di iperfibrinolisi ematica. Gravidanza e periodo immediatamente post-partum.

Protesi vascolari recenti e ferite da interventi chirurgici non completamente rimarginati. Edema polmonare. Endocardite batterica subacuta. Ipertensione arteriosa grave (pressione sistolica uguale o superiore a 200 mmHg e pressione diastolica uguale o superiore a 110 mmHg).

Insufficienza renale o insufficienza epatica di alto grado. Incidenti cerebrovascolari recenti. Interventi chirurgici intracranici e intraspinali avvenuti entro gli ultimi due mesi. Neoplasie intracraniche.

Rappresentano controindicazioni relative all'uso di urochinasi le seguenti condizioni: biopsia d'organo, precedente puntura di un vaso non compressibile, traumi recenti, elevato rischio di formazione di trombi nel cuore sinistro (per esempio nella stenosi della mitrale con fibrillazione atriale), malattie cerebrovascolari, retinopatia diabetica emorragica.

Effetti indesiderati.

L'emorragia è l'effetto indesiderato più frequente e grave della terapia a base di urochinasi.

Nel corso della terapia fibrinolitica, soprattutto durante infusioni protratte per più di 48 ore, possono manifestarsi emorragie specialmente a livello della sede di perfusione.

Soltanto in rari casi sono stati segnalati fenomeni embolici acuti causati da frammenti del primitivo coagulo.

Eccezionalmente sono stati osservati episodi di emorragia gengivale, di porpora, di emorragia intestinale.

Durante la terapia con urochinasi si sono manifestati gravi sanguinamenti spontanei anche ad esito letale dovuti ad emorragia cerebrale.

Se si manifesta grave sanguinamento spontaneo la infusione di urochinasi deve essere immediatamente interrotta e devono essere instaurate le opportune misure per ripristinare il volume ematico (plasma expanders); se la perdita ematica è stata abbondante è preferibile somministrare emazie concentrate invece di sangue intero. Il destrano non deve essere usato. In situazioni d'emergenza si può prendere in considerazione la somministrazione di un agente antifibrinolitico come l'acido epsilon-amino-caproico, sebbene il suo valore clinico nel controllo del sanguinamento dopo terapia con urochinasi non è stato documentato.

Rispetto alla streptochinasi, l'urochinasi non ha proprietà antigeniche per l'uomo; comunque sono stati riferiti rari casi di reazioni allergiche lievi comprendenti broncospasmo e rash. In attesa di sperimentare ulteriormente la sostanza, la possibilità di gravi reazioni allergiche, compresa l'anafilassi, deve essere tenuta in considerazione.

Il manifestarsi di eventuali reazioni febbrili alcune ore dopo l'iniezione di urochinasi è ascrivibile alla formazione di prodotti secondari di scissione dei coaguli di fibrina.

In alcuni casi di trattamento di embolie polmonari è stato segnalato un abbassamento dell'ematocrito.

Una rapida lisi dei trombi dell'arteria coronarica può occasionalmente causare riperfusione atriale o aritmia ventricolare tale da richiedere un trattamento immediato.

Speciali precauzioni per l'uso.

Particolari precauzioni devono essere osservate in pazienti con segni di vasculopatie cerebrali specie se ipertesi; in pazienti di età avanzata; durante il periodo mestruale; in pazienti con fibrillazione atriale. Prima di iniziare il trattamento e nel corso del trattamento con urochinasi, specialmente alle dosi più elevate, è necessario mantenere sotto controllo lo stato della coagulazione ematica ed in particolare della fibrinolisi (ematocrito, conta delle piastrine, tempo di trombino-coagulasi, tempo di Howell, tempo di lisi dell'euglobina, tasso del fibrinogeno e del plasminogeno). Pertanto è necessario che la terapia fibrinolitica per via generale venga attuata da medici esperti in ambiente ospedaliero dotato di adeguate attrezzature di monitoraggio. È possibile intervenire chirurgicamente, dopo sospensione del trattamento con urochinasi.

Lo stato clinico globale e l'anamnesi del paziente devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con urochinasi.

I procedimenti arteriosi invasivi devono essere evitati prima e durante il trattamento in modo da ridurre al minimo il sanguinamento; se una puntura arteriosa è assolutamente indispensabile, deve essere eseguita da un medico esperto usando un'arteria radiale o brachiale piuttosto che una femorale; nella sede della puntura deve essere applicata una pressione per almeno 30 minuti (applicare una medicazione stretta) e la zona deve essere controllata frequentemente per evidenziare l'eventuale sanguinamento. I procedimenti invasivi venosi devono essere eseguiti attentamente ed il meno frequentemente possibile.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata ancora stabilita.

Uso in caso di gravidanza.

In gravidanza l'impiego dell'urochinasi, pur se controindicato, deve essere valutato dal medico in funzione dello stato di necessità. Studi condotti sul ratto e sul coniglio, hanno evidenziato l'assenza di teratogenicità e l'assenza di influenza sulla gestazione e sulla vitalità e lo sviluppo corporeo del feto.

Dal momento che non è noto se l'urochinasi passa nel latte, la sostanza deve essere usata con cautela durante l'allattamento.

Interazione medicamentosa.

L'uso contemporaneo di indometacina, fenilbutazone, anticoagulanti orali e eparina, salicilici, antiaggreganti piastrinici, dipiridamolo e destrano può aumentare il rischio di emorragie.

Posologia e modo di somministrazione.

Pur nella molteplicità degli schemi terapeutici usati dai diversi Autori, recenti rassegne indicano i seguenti dosaggi per il trattamento per via generale delle occlusioni trombotiche od emboliche vascolari. Nell'embolia polmonare: dose di attacco da 3.300 a 4.400 U.I./Kg di peso in 10-15 minuti per infusione rapida endovenosa seguita da una dose di mantenimento di 3.300-4.400 U.I./Kg/ora per 12 ore per infusione lenta del preparato diluito in adeguati volumi di soluzioni saline o glucosate.

Buoni risultati terapeutici sono stati ottenuti anche somministrando una dose iniziale di 200.000-250.000 U.I./soggetto adulto in 15 minuti per infusione rapida endovenosa, seguita da infusione lenta continua per 8-12 ore fino ad un totale di 1.500.000 U.I.

Nella trombosi venose profonde è stato usato con successo il seguente schema terapeutico: dose di 75.000 U.I./ora/soggetto per 12-24 ore, preceduta o meno da una dose di attacco di 150.000 U.I./soggetto.

Al trattamento trombolitico con urochinasi è utile associare, o fare seguire, un trattamento eparinico. L'associazione con eparino-terapia richiede tuttavia l'osservanza delle controindicazioni proprie a questo anticoagulante e richiede l'opportuno monitoraggio dello stato della coagulazione (tempo di tromboplastina parziale attivata), onde evitare la comparsa di stati di iper o ipocoagulabilità.

Impiego oftalmologico: trombosi dei vasi centrali retinici: somministrazione e posologia come indicato per il trattamento per via generale.

Emorragie del vitreo e delle camera anteriore dell'occhio: da 5.000 a 25.000 U.I. direttamente "in loco", in dose unica in piccolo volume.

Depositi fibrinosi vari: 5.000-10.000 U.I. direttamente "in loco" per via intrasierosa, intratecale o intraventricolare in somministrazione unica, eventualmente ripetibile secondo l'evoluzione clinica.

Disostruzione degli shunts artero-venosi: 5.000-25.000 U.I. immessi nello shunt ostruito e lasciati "in situ" per 1-2 ore. Liberazione per aspirazione meccanica ed eventuale ripetizione del procedimento.

Sovradosaggio.

L'iperdosaggio può determinare fenomeni emorragici. in generale è sufficiente interrompere la infusione per arrestare il sanguinamento. Se necessario, si possono somministrare antifibrinolitici naturali come l'aprotinina, o sintetici, come l'acido epsilon-amino-caproico (EACA). Nei casi di grave carenza dei fattori della coagulazione è opportuno somministrare fibrinogeno umano, oppure frazione plasmatica I o plasma intero.

Avvertenze.

Per la buona condotta del trattamento trombolitico è consigliabile effettuare ogni 6-12 ore il dosaggio del fibrinogeno.

Il rischio emorragico, teoricamente possibile con valori di fibrinogenemia inferiori a 100 mg/dl diventa notevole quando la fibrinogenemia raggiunge il valore di 60 mg/dl. Nel caso in cui l'urochinasi venga somministrato per un tempo superiore alle 12 ore è consigliabile controllare anche i seguenti parametri ematologici::

— tempo di lisi delle euglobuline;
— tempo di trombina;
— tasso del plasminogeno plasmatico.

Durante il trattamento con urochinasi evitare qualsiasi iniezione intramuscolare.

Nel corso della terapia fibrinolitica, soprattutto se protratta per oltre 48 ore, possono talora manifestarsi emorragie specialmente a livello della sede di perfusione. Eccezionalmente sono stati osservati casi di porpora emorragica, perforazione intestinale, emorragia gengivale. Non appena si sospetti l'insorgenza di fenomeni emorragici, sospendere l'infusione di urochinasi. In caso di necessità possono somministrarsi preparati contenenti sostanze antifibrinolitiche naturali come l'aprotinina o sostanze sintetiche come l'acido tranexamico o l'acido epsilon-amino-caproico.

Nei casi di grave carenza dei fattori della coagulazione è opportuno somministrare fibrinogeno umano o la frazione I plasmatica o plasma intero. Soltanto in rari casi sono stati segnalati fenomeni embolici causati dalla liberazione di frammenti del coagulo primitivo.

In tali casi è indicata la prosecuzione del trattamento con urochinasi in quanto può essere risolutivo.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Eventuale tabella di appartenenza secondo la legge n. 685 del 22 dicembre 1975.

Non soggetto alla legge n. 685/75.

Dispensazione al pubblico.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Allegato 6

Elenco delle specialità medicinali contrassegnate nel prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale dalla sigla «S», con relativo costo medio giornaliero di terapia

ANTIBIOTICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
KANENDOS (Crinos)	12 cps. mg 250	33.155	BEKANAMICINA	Ad.: 1-1,5 g	13815
»	gran. sol. est. 60 g	27.265	»	BB fino a 12 anni: 40 mg/kg	455/kg
»	12 buste mg 250	34.135	»	di peso corporeo	»
RIBOSTAMIN (Delalande)	i.m. 1 f. 1 ml mg 250	2.775	RIBOSTAMICINA iniet.	BB: 20-40 mg/kg	270/kg
	i.m. 1 f. 2 ml mg 500	4.005	»		»
	i.m. 1 f. 4 ml mg 1000	6.445		Ad.:1-2 g	9980
»	i.m. 1 fl. g 1 + f. solv.	6.660			»
IBISTACIN (IBI)	i.m. 1 fl. pv. g 1 + solv.	6.660			»
RIBOMED (Maggioni)	12 cps. mg 250	12.705	RIBOSTAMICINA orale	6-8 capsule	7400
RIBOSTAT (Farmaka)	12 cps. mg 250	12.705	»		»
RIBOMED (Maggioni)	os 12 buste mg 500	24.300		3-4 bustine	7080
RIBOSTAT (Farmaka)	os 12 buste mg 500	24.300			»
RIBOMED (Maggioni)	os polv. scir. est. g 60	29.415		50 mg/kg	196/kg
RIBOSTAT (Farmaka)	os. pv. scir. est. g 60	29.415			»
CHEMACIN (Chemil)	i.m.i.v. 1 f. mg 100	4.000	AMICACINA	neonati: dose iniziale di at-	400/kg
PIERAMI (Pierrel)	i.m.i.v. 1 f. mg 100	4.870	»	tacco 10 mg/kg	487/kg
LUKADIN (San Carlo)	1 f. 100 mg 2 ml + sir.	4.885	»		»
KAMINAX (Ausonia)	iniett. 1 fl. mg 100	4.935	»		493/kg
BB-K8 (Bristol Sud)	i.m. 1 fl. mg 100	5.275	»		527/kg
LIKACIN (Lisapharma)	i.m. 1 fl. ml 2 mg 250	8.485		successivamente: 15 mg/kg	510/kg
KAMINAX (Ausonia)	iniett. 1 fl. ml 250	9.490			570/kg
PIERAMI (Pierrel)	i.m.i.v. 1 fl. mg 250	9.490			»
BB-K8 (Bristol Sud)	i.m. 1 fl. mg 250	10.180			610/kg
LIKACIN (Lisapharma)	i.m. 1 fl. ml 2 mg 350	11.245		Ad e BB: 15 mg/kg	482/kg
BB-K8 (Bristol Sud)	i.m. 1 fl. mg 350	13.445			575/kg
CHEMACIN (Chemil)	i.m.i.v. 1 f. mg 500	15.270			461/kg
LIKACIN (Lisapharma)	i.m. 1 fl. ml 2 mg 500	15.370			»
MIKAVIR (Magis)	i.m.i.v. 1 fl. ml 2 mg 500	15.370			»
LUKADIN (San Carlo)	1 fl. g 0,5 ml + sir.	16.865			512/kg
KAMINAX (Ausonia)	iniet. 1 fl. mg 500	17.080			»
PIERAMI (Pierrel)	i.m.i.v. 1 fl. mg 500	17.190			»
BB-K8 (Bristol Sud)	i.m. 1 fl. mg 500	18.345			550/kg
MIKAVIR (Magis)	i.m.i.v. 1 fl. ml 15 g 1	28.585			430/kg
CHEMACIN (Chemil)	i.m.i.v. 1 f g 1	28.630			»
LIKACIN (Lisapharma)	1 fl. g 1	29.245			»
KAMINAX (Ausonia)	iniett. 1 fl. g 1	31.690			476/kg
PIERAMI (Pierrel)	i.m.i.v. 1 fl. g 1	31.965			»
BAYMICIN (Bayer)	«10» i.m.i.v. 1 f. 1 ml	3.155	SISOMICINA	BB oltre l anno di età: 1-1,5	390/kg
MENSISO (Menarini)	«10» i.m.i.v. 1 f. 1 ml	3.155	»	mg/kg	»
SISOMIN (Essex)	«10» i.m.i.v. 1 f.1 ml.	3.155	»		»
BAYMICIN (Bayer)	«20» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	4.655		BB età scolare: 3-4 mg/kg	510/kg
MENSISO (Menarini)	«20» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	4.655			»
SISOMIN (Essex)	«20» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	4.655			»
MENSISO (Menarini)	«50» i.m.i.v. 1 f. 1 ml.	9.040			630/kg
BAYMICIN (Bayer)	«50» i.m.i.v. 1 f. 1 ml.	9.045			»
SISOMIN (Essex)	«50» i.m.i.v. 1 f. 1 ml.	9.045			»
MENSISO (Menarini)	«75» i.m.i.v. 1 f. 1,5 ml.	12.820		Ad.: 1,5 mg/kg infezione	256/kg
SISOMIN (Essex)	«75» i.m.i.v. 1 f. 1,5 ml.	12.820		basse vie urinarie	»
BAYMICIN (Bayer)	«75» i.m.i.v. 1 f. 1,5 ml.	13.045			»
SISOBIOTIC (Von Boch)	i.m. 1 f. 2 ml. mg. 100	13.630		Ad.: 3 mg/kg infezioni alte	408/kg
MENSISO (Menarini)	«100» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	16.165		vie urinarie	485/kg
SISOMIN (Essex)	«100» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	16.165			»
BAYMICIN (Bayer)	«100» i.m.i.v. 1 f. 2 ml.	16.450			»
NETTACIN (Essex)	iniett. 1 f. 15 mg 1,5 ml.	3.905	NETILMICINA	Lattanti e neonati: 7,5-9	2070/kg
ZETAMICIN (Menarini)	iniett. 1 f. 15 mg 1,5 ml.	3.905	»	mg/kg	»
NETTACIN (Essex)	iniett. 1 f. 50 mg 1 ml.	8.230	»		1350/kg
ZETAMICIN (Menarini)	iniett. 1 f. 50 mg 1 ml.	8.230	»		»
NETTACIN (Essex)	iniett. 1 f. 100 mg 1 ml.	14.470	»	BB: 6-7,5 mg/kg	975/kg
ZETAMICIN (Menarini)	iniett. 1 f. 100 mg 1 ml	14.470	»		»

Segue: ANTIBIOTICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
NETTACIN (Essex)	iniett. 1 f. 150 mg 1,5 ml	20.745		Ad.: 2,5-4 mg/kg infezioni basse vie urinarie	445/kg
ZETAMICIN (Menarini)	iniett. 1 f. 150 mg 1,5 ml	20.745			»
NETTACIN (Essex)	iniett. 1 f. 200 mg 2 ml	26.490		Ad.: 4-6 mg/kg infezioni alte vie urinarie	665/kg
ZETAMICIN (Menarini)	iniett. 1 f. 200 mg 2 ml	26.490			»
MACRORAL (Zambeletti)	12 cpr. mg 300	15.140	MIOCAMICINA	3 cpr. (mg 900)	3785
MIOKACIN (Farmaka)	12 cpr. mg 300	15.140	»		»
MIOCAMEN (Menarini)	12 cpr. mg 300	15.140	»		»
MACRORAL (Zambeletti)	12 cpr. mg 600	28.255		2 cpr. (mg 1200)	4710
MIOKACIN (Farmaka)	12 cpr. mg 600	28.255			»
MIOCAMEN (Menarini)	12 cpr. mg 600	28.255			»
MACRORAL (Zambeletti)	os grat. sosp. est. g 30	23.625		BB: fino a 10 kg - da 350 a 525 mg	1600
MIOKACIN (Farmaka)	os grat. sosp. est. g 30	23.625		da 10 a 15 kg - da 525 a 787 mg	2400
MIOCAMEN (Menarini)	os grat. sosp. est. g 30	23.625		da 15 a 20 kg - da 700 a 1050 mg (1 misurino = 175 mg)	3200
NOSSACIN (Mediolanum)	20 cps. mg 500	34.080	CINOXACINA	g 1	3408
CINOBAC (Eli Lilly)	20 cps. mg 500	36.920	»		3692
URONORM (Alfa farm.)	20 cps. mg 500	36.920	»		»
UROXACIN (Malesci)	20 cps. mg 500	36.920	»		»
FLOSSAC (Chiesi)	14 cps. mg 400	27.450	NORFLOXACINA	mg 800	3922
FULGRAM (ABC)	14 cps. mg 400	29.110	»		4160
NOROXIN (Merck Sharp)	14 cpr. mg 400	29.345	»		4190
SEBERCIM (ISF)	14 cpr. mg 400	29.345	»		»
ROSACIN (Master Pharma)	4 cps. mg 150	12.105	ROSOXACINA	tratt. sing. con 2 cps nei casi resistenti: 4 cps	6050 12105
ANCOTIL (Roche)	100 cpr. mg 500	100.435	FLUCITOSINA	da 100 a 200 mg/kg	300/kg
CYCLOVIRAN (Sigma Tau)	i.v. 3 fl. mg 250	96.785	ACICLOVIR	Ad.: 15 mg/kg	1935/kg
ZOVIRAX (Wellcome)	i.v. 3 fl. mg 250	96.785	»		»
CLAFORAN (Roussel Maestretti)	1 f. mg 250 + 1 f. 2 ml	5.055	CEFOTAXIMA	BB. 50-100 mg/kg	1516,5/kg
ZARIVIZ (Hoechst Sud)	1 f. mg 250 + 1 f. 2 ml	5.055			»
CLAFORAN (Roussel Maestretti)	1 f. mg 500 + 1 f. 2 ml	7.665			1150/kg
ZARIVIZ (Hoechst Sud)	1 f. mg 500 + 1 f. 2 ml	7.665			»
CHEMCEF (Chemil)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml	10.930		Adulti: g 2	21860
CLAFORAN (Roussel Maestretti)	1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml	12.980			25960
ZARIVIZ (Hoechst Sud)	1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml	12.980			
CLAFORAN (Roussel Maestretti)	1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml + lidocaina	12.980			
ZARIVIZ (Hoechst Sud)	1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml + lidocaina	12.980			
FARMOXIN (Farm. Erba)	1 fl. mg 500 + 1 f. 2 ml	7.005	CEFOXITINA SODICA	BB. oltre i due anni: 80-160 mg/kg	1680/kg
TIFOX (Aandersen)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	10.125		Ad: da 3 a 6 g	45560
BETACEF (Firma)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	10.570			47565
STOVAREN (Farmochimica)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	10.705			48170
FARMOXIN (Farm. Erba)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. 2 ml	12.015			54090
MEFOXIN (Merck Sharp)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. 2 ml	12.055			54245
TIFOX (Aandersen)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f	10.145			45650
FARMOXIN (Farm Erba)	i.v. 1 fl. g. 1 + 1 f. 10 ml	12.035			54155
MEFOXIN (Merck Sharp)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f. 10 ml	12.040			54180
MANDOKEF (Lilly)	i.m. 1 fl. mg 250 + 1 f. solv. 2 ml	4.505	CEFAMANDOLO		1351/kg
BERGACEF (Bergamon)	i.m. 1 fl. g 0,50 + 1 fl. solv.	5.575			836/kg
PAVECEF (I.B.P.)	1 fl. g 0,50 + 1 f. solv.	5.655			848/kg
CEMANDIL (Sit)	i.m. 1 fl. g 0,50 + 1 f. solv.	5.665			848/kg

Segue: **ANTIBIOTICI**

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO		Costo medio giornaliero terapia Lire
LAMPOMANDOL (Agips)	i.m. 1 fl. mg 500 + 1 f. 3 ml	5.695		BB 50-100 mg/kg	854/kg
MANDOLSAN (S. Carlo)	1 fl. mg 500 + 1 f. solv.	5.700			855/kg
MANCEF (Dukron ital.)	1 fl. mg 500 + 1 f. solv.	5830			874,5/kg
CEFIRAN (Pierrel)	1 fl. mg 500 + 1 f. solv.	5.870			880,5/kg
CEFAM (Magis)	i.m. 1 fl. g 0,50 + 1 f. solv.	5.895			884/kg
CEFASEPTOLO (Miba)	i.m. 1 fl. g 0,50 + 1 f. solv.	6.370			955/kg
FORCEF (Chiesi)	i.m. 1 fl. mg 500 + 1 f. solv.	6.370			»
MANDOKEF (Lilly)	i.m. 1 fl. mg 500 + 1 f. solv. 2 ml	6.610			991/kg
CEMANDIL (Sit)	i.v. 1 fl g 0,50 + 1 f. solv.	5.620			»
LAMPOMANDOL (Agips)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. 4 ml	9.240		Adulti: da mg 500 a 1 g ogni 4-8 ore	18480
NEOCEFAL (Gibipharma)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.240			»
CEDOL (Tiber)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.250			18500
MANDOLSAN (San Carlo)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.250			»
CEMANDIL (Sit)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.325			18650
BERGACEF (Bergamon)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.360			18720
PAVECEF (I.B.P.)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.360			»
MANCEF (Duktron Ital.)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.560			19120
FADO (Caber)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.640			19280
CEFAM (Magis)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.900			19800
CEMADO (Farmochimica)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.900			19800
CEFASEPTOLO (Miba)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	10.330			20660
CEFIRAN (Pierrel)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	10.330			20660
FORCEF (Chiesi)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	10.330			»
MANDOKEF (Lilly)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	10.955			21910
BERGACEF (Bergamon)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.235			/
CEMANDIL (Sit)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.235		s.p.m.	/
CEMADO (Farmochimica)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.380			/
CEFASEPTOLO (Miba)	i.v. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	10.325			/
CEFUREX (Sarm)	1 fl. 250 mg + 1 f. solv.	3.575	CEFUROXIMA		929,5/kg
CEFURIN (Magis)	i.m. 1 fl. 250 mg + 1 f. solv.	3.575	»	da 30 a 100 mg/kg	»
COLIFOSSIM (Coli)	i.m. 1 fl. 250 mg + 1 f.	3.575	»		»
SUPERO (Farmochimica)	i.m. 1 fl. 250 mg + 1 f. solv.	3.680	»		956/kg
CEFAMAR (Firma)	i.m. 1 fl. 250 mg + 1 f. solv.	3.755	»		976/kg
KESINT (Proter)	i.m. 1 fl. 250 mg + 1 f. solv. ml 1	3.885	»		1010/kg
ITOREX (Ausonia)	«250» 1 fl + f. solv.	4.085			1062/kg
CUROXIM 250 (GLAXO)	1 fl. + 1 f.	4.315			1122/kg
ULTROXIM (Duncan)	«250» 1 fl + f. solv.	4.315			1122/kg
BIOCICLIN (Del Saz E F.)	1 fl. 500 mg + 1 f.	5.490		da g 1,5 a g 3	10980
BIOFUREX (Janus)	1 fl. 500 mg + 1 f.	5.490			»
BIOXIMA (Ital Suisse)	1 fl. 500 mg + 1 f.	5.490			»
CEFOPRIM (Esseti)	1 fl. 500 mg + 1 f.	5.490			»
CEFUREX (Sarm)	1 fl. 500 mg + 1 f.solv.	5.490			»
CEFURIN (Magis)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
COLIFOSSIM (Coli)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
DUXIMA (Dukron)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
GIBICEF (Gibipharma)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
KEFOX (CT)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
LAFUREX (Lafare)	i.m. 1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
MEDOXIM (Medici)	«500» 1 fl. mg 500 + 1 f.	5.490			»
POLIXIMA (Herdel)	1 fl. 500 mg + 1 f. solv.	5.490			»
SUPERO (Farmochimica)	i.m. 1 fl 500 mg + 1 f. solv.	5.655			11310
CEFAMAR (Firma)	i.m. 1 fl 500 mg + 1 f. solv.	5.805			11610
KESINT (Proter)	i.m. 1 fl 500 mg + 1 f. solv. ml 2	5.970			11940
ITOREX (Ausonia)	«500» 1 fl. + 1 f solv.	6.130			12260
CUROXIM 500 (Glaxo)	1 fl + f. solv.	6.510			13020
ULTROXIM (Duncan)	«500» 1 fl + 1 f. solv.	6.510			13020
MEDOXIM (Medici)	«750» 1 fl. mg 750 + 1 f.	7.545			15090
DUXIMA (Dukron Ital)	i.m. 1 fl. mg 750 + 1 f.	7.545			»
LAFUREX (Lafare)	1 fl. mg 750 + 1 f. solv.	7.545			»
CEFOPRIM (Esseti)	1 fl. mg 750 + 1 f.	7.545			»
CEFURIN (Magis)	i.m. 1 fl. mg 750 + 1 f. solv.	7.545			»
CEFAMAR (Firma)	i.m. 1 fl. mg 750 + 1 f. solv.	7.750			15500
SUPERO (Farmochimica)	i.m. 1 fl. mg 750 + 1 f. solv.	7.755			15510
KESINT (Proter)	i.m. 1 fl. mg 750 + 1 f. solv. ml 3	8.245			16490

Segue: **ANTIBIOTICI**

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
CUROXIM 750 (Glaxo)	1 fl + 1 f. solv.	8.950	CEFUROXIMA		17900
ULTROXIM (Duncan)	«750» 1 fl. + 1 f. solv.	8.950	»		»
BIOCICLIN (Del Saz E F.)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		18730
BIOFUREX (Janus)	i.m. 1 fl. g 1 + solv.	9.365	»		»
BIOXIMA (Ital Suisse)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
CEFOPRIM (Esseti)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
CEFUMAX (Locatelli)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.365	»		»
CEFUR (Tiber)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
COLIFOSSIM (Coli)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
DELTACEF (Pulitzer)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
KEFOX (CT)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
MEDOXIM (Medici)	«1000» 1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
POLIXIMA (Herdel)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.365	»		»
CEFUREX (Sarm)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.380	»		18.760
CEFURIN (Magis)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.380	»		»
DUXIMA (Dukron Ital.)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f.	9.380	»		»
GIBICEF (Gibipharma)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.380	»		»
LAFUREX (Lafare)	1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.380	»		»
LAMPOSPORIN (Von Boch)	1 fl. g 1 + 1 f.	9.380	»		»
SUPERO (Farmochimica)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.650	»		19300
CEFAMAR (Firma)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 f. solv.	9.680	»		19360
KESINT (Proter)	i.m. 1 fl. g 1 + 1 solv. ml 4	10.190	»		20380
ITOREX (Ausonia)	«1000» 1 fl. + f. solv.	10.330	»		20660
CUROXIM 1 (Glaxo)	1 fl + 1 f. solv.	11.110	»		22220
ULTROXIM (Duncan)	«1» 1 fl. + f. solv.	11.110	»		»
BIOXIMA (Ital Suisse)	vena 1 1 fl	9.335	CERUFOXIMA	2-6 g	37340
CEFOPRIM (Esseti)	vena 1 1 fl + 1 f.	9.335	»		»
CEFURIN (Magis)	i.v. 1 fl g 1 + 1 f. solv.	9.335	»		»
COLIFOSSIM (Coli)	i.v. 1 fl g 1 + 1 f.	9.335	»		»
DUXIMA (Dukron Ital.)	i.v. 1 fl g 1 + 1 f.	9.335	»		»
KEFOX (C.T.)	vena 1 fl g 1 + 1 f.	9.335	»		»
MEDOXIM (Medici)	«1000» i.v. 1 fl g 1 + 1 f.	9.335	»		»
IPACEF (IPA)	1 fl pv g 1 + 1 f. solv.	9.365	»		37460
SUPERO (Farmochimica)	vena 1 fl g 1 + 1 f.	9.620	»		38480
CEFAMAR (Firma)	i.v. fl g 1 + 1 f. solv.	9.750	»		39000
LATOCEF (Del Saz E F.)	8 cps. mg 500	24.445	CEFATRIZINA		12220
TRIZINA (Francia Farm.)	8 cps. mg 500	24.445	»	Ad.: g 1,5-3	»
OROSPORINA (San Carlo)	8 cps. mg 500	24.525	»		12260
CEFATRIX (Bioc. Zanardi)	8 cps. mg 500	2.615	»		13205
ZINAF (Crosara)	8 cps. mg 500	24.355	»		12175
BIOTRIXINA (Biotrading)	8 cps. mg 500	24.435	»		12215
CEPLUS (C.T.)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
CETRAZIL (Giustini)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
FARETRIZIN (Lafare)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
IPATRIZINA (IPA)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
LAMPOTRIX (Von Boch)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
NOVACEF (Locatelli)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
RUNICEF (Bergamon)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
TRICEF (Tiber)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
ZITRIX (Gibipharma)	8 cps. mg 500	24.435	»		»
MIRACEF (Tosi)	8 cps. mg 500	24.445	»		12220
TRIXILAN (Pulitzer)	8 cps. mg 500	24.850	»		12425
GHIMACEF (Ghimas)	8 cps. mg 500	24.940	»		12470
CETRIZIN (Magis)	8 cps. mg 500	25.855	»		12925
TRIXIDIN (Farmades)	8 cps. mg 500	27.325	»		13660
ZANITRIN (Bristol It.)	8 cps. mg 500	28.975	»		14485
TRIZINA (Francia Farm.)	grat. sosp. est. 100 ml 5%	30.440	»	BB: 30-100 mg/kg	395,7/kg
LATOCEF (Del Saz E F.)	grat. sosp. est. 100 ml 5%	30.765	»		400/kg
OROSPORINA (San Carlo)	os. sosp. 100 ml 250 mg/ml 5%	31.000	»		403/kg
CEFATRIX (Bioc. Zanardi)	gret. sosp. est. 100 ml 5%	32.925	»		428/kg
TRICEF (Tiber)	sosp. est. 5% ml 100	30.310	»		394/kg
ZITRIX (Gibipharma)	sosp. est. 5% ml 100	30.325	»		»
RUNICEF (Bergamon)	sosp. est. 5% ml 100	30.590	»		397/Kg
BIOTRIXINA (Biotrading)	sosp. est. 5% ml 100	30.600	»		»
IPATRIZINA (IPA)	sosp. est. 5% ml 100	30.620	»		»
FARETRIZIN (Lafare)	sosp. est. 5% ml 100	30.625	»		»
NOVACEF (Locatelli)	sosp. est. 5% ml 100	30.685	»		399/Kg
CEPLUS (C.T.)	sosp. est. 5% ml 100	30.690	»		»
CETRAZIL (Giustini)	sosp. est. 5% ml 100	30.690	»		»

Segue: ANTIBIOTICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
LAMPOTRIX (Von Boch)	sosp. est. 5% ml 100	30.690			399/kg
ZINAF (Crosara)	sosp. est. 5% ml 100	30.740			399,6/kg
TRIXILAN (Pulitzer)	sosp. est. 5% ml 100	31.030			403/kg
GHIMACEF (Ghimas)	sosp. est. 5% ml 100	31.465			409/kg
CETRIZIN (Magis)	sosp. est. 5% ml 100	32.200			418,6/kg
TRIXIDIN (Farmades)	sosp. est. 5% ml 100	34.410			447,3/kg
ZANITRIN (Bristol It.)	sosp. est. 5% ml 100	36.165			470/kg
ZITRIX (Gibipharma)	sosp. est. 10% ml 60	35.000			379/kg
TRIXIDIN (Farmades)	sosp. est. 10% ml 60	40.315			436/kg
ZANITRIN (Bristol It.)	sosp. est. 10% ml 60	42.455			460/kg
ALOMEN (Schering)	i.m. 1 f. liof. mg 500 + solv.	9.370	CEFTEZOLO	B.B. 50-80 mg/kg	1144/kg
»	i.m. 1 f. liof. g 1 + solv.	15.795	»	Ad.: 2-4 g	47.385
CEFODIE (ISF)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 2 ml	7.835	CEFONICID		
MONOCID (Smith Kline French)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 2 ml	7.835	»		
CEFODIE (ISF)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	13.415			
MONOCID (Smith Kline French)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	13.415			
CEFODIE (ISF)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 2,5 ml	25.575		Ad.: dose singola di 1 g	25575
MONOCID (Smith Kline French)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 2,5 ml	25.575			»
CEFOBID (Pfizer)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	6.440	CEFOPERAZONE	BB: 50-200 mg/kg suddivisi in 2 o più somministraz.	3220/kg
CEFOPER (Menarini)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	6.440	»		»
TOMABEF (Aandersen)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	8.875			2220
PRONTOKEF (Master Pharma)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	9.265			2316
CEFOBID (Pfizer)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	10.475			2620/kg
CEFOPER (Menarini)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	10.475			»
TOMABEF (Andersen)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	16.075			48225
PRONTOKEF (Master Pharma)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	16.700			50100
CEFOBID (Pfizer)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	19.010		Ad.: 2-4 g	57030
CEFOPER (Menarini)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	19.010			»
EPOSERIN (Farmitalia Carlo Erba)	B.B. i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 2 ml	6.460	CEFTIZOXIMA SODICA	BB: fino ai 12 anni 30-100 mg/kg	1680/kg
EPOSERIN (Farmitalia Carlo Erba)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 2 ml	10.515			1367/kg
EPOSERIN (Farmitalia Carlo Erba)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 4 ml	18.770		Ad.: da 1 a 3 g	37540
ROCEFIN (Roche)	i.m. 1 fl. g 0,250 + solv.	8.330	CEFTRIAXONE	Lattanti e BB al disotto dei 12 anni mg 20-80/kg	1665/kg
ROCEFIN (Roche)	i.m. 1 fl. g 0,500 + solv.	14.265			1426/kg
ROCEFIN (Roche)	i.m. 1 fl. g 1 + solv.	26.820		Ad. e BB oltre i 12 anni g 1	26820
GLAZIDIM (Glaxo)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	8.380	CEFTAZIDIMA	BB: 50 mg/kg	1675/kg
CEFTIM (Bonomelli)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	8.380	»		»
PANZID (Duncan)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	8.380	»		»
SPECTRUM 250 (Sigma Tau)	i.m. 1 fl. mg 250 + solv. 1 ml	8.380	»		»
GLAZIDIM (Glaxo)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 1,5 ml	14.545	»		1455/kg
CEFTIM 500 (Bonomelli)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 1,5 ml	14.545			
PANZID (Duncan)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 1,5 ml	14.545			
SPECTRUM 500 (Sigma Tau)	i.m. 1 fl. mg 500 + solv. 1,5 ml	14.545			
GLAZIDIM (Glaxo)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	26.825		Ad.: 3 g	83650
CEFTIM 1 (Bonomelli)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	26.825			»
PANZID (Duncan)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	26.825			»
SPECTRUM 1 (Sigma Tau)	i.m. 1 fl. g 1 + solv. 3 ml	26.825			»
AZACTAM (Squibb)	i.m. i.v. 1 fl. g 0,5 + solv.	23.405	AZTREONAM	infez. vie urinarie 1 g	46810
PRIMBACTAM (Menarini)	i.m. i.v. 1 fl. g 0,5 + solv.	23.405	»		»
AZACTAM (Squibb)	i.m. i.v. 1 fl. g 1 + solv.	44.390	»	infez. vie urinarie 1 g	44390
PRIMBACTAM (Menarini)	i.m. i.v. 1 fl. g 1 + solv.	44.390	»	infezioni sistemiche 2 g	88780

ANTIULCEROSI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
LEBLON LIOFIL. (De Angeli)	10 f. liof. + 10 f. solv.	8.825	PIRENZEPINA iniet.	terapia fase acuta 2 fl.; (emorragie: 3-6 fl.)	1765 2645-5295
GASTROZEPIN LIOF. (Boehringer Ing.)	10 fl. + 10 fl. iniett.	8.990			1800 2695-5395
CITIZINA (C.T.)	50 cpr. mg 25	19.000	PIRENZEPINA mg 25 cpr.	Terapia fase acuta 4 cpr. - terapia mantenimento 2 cpr.	1540-770
GASTERIL (Ripari-Gero)	50 cpr. mg 25	19.230	»		»
ULCOPIR (Mitim)	50 cpr. mg 25	19.230	»		»
GASTROL (Tiber)	50 cpr. mg 25	19.455	»		»
GASTROPIREN (Agips)	50 cpr. mg 25	19.455	»		»
LULCUS (Tosi)	50 cpr. mg 25	19.455	»		»
ULPIR (IBP)	50 cpr. mg 25	19.455	»		»
ULCOZEPIN (Von Boch)	50 cpr. mg 25	19.455	»		»
MAGHEN (Caber)	50 cpr. mg 25	20.895	»		1670-835
DUOGASTRAL (ISM)	50 cpr. mg 25	21.750	»		1740-870
GASTROZEPIN (Boehringer Ing.)	50 cpr. mg 25	24.550	»	fase acuta - mantenim.	1960-980
LEBLON (De Angeli)	50 cpr. mg 25	24.550			
GASTROZEPIN (Boehringer Ing.)	30 cpr. mg 50	28.545	PIRENZEPINA mg. 50 cpr.	terapia fase acuta 2 cpr. - terapia mantenimento 1 cpr.	1900-950
LEBLON 50 (De Angeli)	30 cpr. mg 50	28.545			»
GASTROL (Tiber)	50 cpr. mg 50	36.495		fase acuta - mantenim.	1460-730
ULCOSAN (Dompè)	50 cpr. mg 50	36.495			»
ULCIN (IBIRN)	50 cpr. mg 50	36.885			»
GASTROSED (Samil)	50 cpr. mg 50	37.005			»
DUOGASTRAL (ISM)	50 cpr. mg 50	40.815			1630-815
ULCEDIN (Agips)	6 f. 2 ml mg 200	5.665	CIMETIDINA mg 200 iniett.	4 fiale	3775
TEMIC (Aandersen)	10 f. 2 ml mg 200	8.260	»		3305
ULCOMET (Italfarmaco)	10 f. mg 200	9.005	»		3605
BRUMETIDINA (Bruschettini)	i.v. 10 f. mg 200	9.020	»		»
VALMAGEN (UCM-Difme)	i.v. 10 f. 2 ml mg 200	9.020			»
DINA (San Carlo)	10 f. ml 2 mg 200	9.830			3930
ULCOMEDINA (Von Boch)	12 f. ml 2 mg 200	9.515			3170
ULHYS (Lafare)	12 f. ml 2 mg 200	9.515			»
STOMET (Bioresearch)	12 f. mg 200	9.740			3245
GASTROMET (Sigurtà)	12 f. mg 200	10.045			3360
VAGOLISAL (Janus)	i.v. 12 f. 2 ml mg 200	10.425			3475
BIOMAG (Pulitzer)	12 f. mg 200 i.v.	10.560			3520
EURECEPTOR (Zambon)	12 f. mg 200	11.365			3785
TAGAMET (SKF)	12 f. 2 ml mg 200	11.365			»
TEMIC (Aandersen)	30.cpr. mg 200	16.190	CIMETIDINA orale mg 200 cps. - cpr. - confetti	4 cpr.	2160
BRUMETIDINA (Brushettini)	50 cpr. mg 200	25.575	»		2045
VALMAGEN (UCM-Difme)	50 cpr. mg 200	25.575	»		»
VALGOLISAL (Janus)	50 cpr. mg 200	25.705	»		2060
NOTUL (Dox-Al)	50 cpr. mg 200	25.745	»		»
ULCESTOP (Gibipharma)	50 cpr. mg 200	25.745	»		»
ULHYS (Lafare)	50 cpr. mg 200	25.745	»		»
BIOMAG (Pulitzer)	50 cpr. mg 200	25.830	»		2065
ULCEDIN (Agips)	50 cpr. mg 200	25.910	»		»
STOMET (Bioresearch)	50 cpr. mg 200	26.520	»		2120
TAMETIN Gipharmex)	50 conf. mg 200	27.760	»		2220
ULCOMET (Italfarmaco)	50 cps. mg 200	28.255	»		2260
EURECEPTOR (Zambon)	50 cpr. mg 200	30.760	»		2460
TAGAMET (SKF)	50 cpr. mg 200	30.760	»		»
DINA (San Carlo)	50 cpr. mg 200	30.975	»		2478

Segue: ANTIULCEROSI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
NOTUL (Dox-Al)	48 cpr. mg 400	46.745	CIMETIDINA orale mg 400 cpr. - cps. - confetti	2 cpr.	1950
CIEMME 400 (Lampugnani)	50 cpr. mg 400	39.000	»		1560
BRUMETIDINA (Bruschettini)	50 cpr. mg 400	48.260	»		1935
CITIMID (C.T.)	50 cpr. mg 400	48.390			»
VAGOLISAL (Janus)	50 cpr. mg 400	48.390			»
ULCESTOP (Gibipharma)	50 cpr. mg 400	48.585			1945
ULCODINA (Locatelli)	50 cpr. mg 400	48.585			»
TEMIC (Aandersen)	50 cpr. mg 400	48.590			»
ULCOMEDINA (Von Boch)	50 cpr. mg 400	48.590			»
ULCEDIN (Agips)	50 conf. mg 400	48.840			1954
BIOMAG (Pulitzer)	50 cpr. mg 400	49.075			1963
GASTROMET (Sigurtà)	50 cpr. mg 400	51.090			2043
TAMETIN (Gipharmez)	50 cpr. mg 400	52.285			2090
ULCOMET (Italfarmaco)	50 cpr. mg 400	52.995			2120
EURECEPTOR (Zambon)	50 cpr. mg 400	58.050			2320
TAGAMET (SKF)	50 cpr. mg 400	58.050			»
DINA (San Carlo)	50 cpr. divis. mg 400	58.795			2350
ULCEDIN (Agips)	30 cpr. mg 800	48.000	CIMETIDINA orale mg 800	1 cpr.	1600
EURECEPTOR (Zambon)	30 cpr. mg 800	68.600	»		2285
TAGAMET U.I.D. (SKF)	30 cpr. mg 800	68.600	»		2285
EURECEPTOR (Zambon)	40 buste mg 400	49.910	CIMETIDINA orale mg 400 Buste	800 mg	2495
TAGAMET (SKF)	40 buste mg 400	49.910	»		»
ULCOMEDINA (Von Boch)	50 buste mg 400	50.635	»		2025
ULCOMET (Italfarmaco)	50 buste mg 400	56.100	»		2245
EURECEPTOR (Zambon)	50 buste mg 400	61.570	»		2460
TAGAMET (SKF)	50 buste mg 400	61.570	»		2460
EURECEPTOR (Zambon)	30 buste mg 800	72.700	CIMETIDINA orale mg 800 Buste	1 busta	2420
TAGAMET (SKF)	30 buste mg 800	72.700	»	1 busta	2420
STOMET (Bioresearch)	sosp. est. 200 ml 4%	21.020	CIMETIDINA orale 4% Scir. sospens.	800 mg (= 20 ml)	2100
ULCOMET (Italfarmaco)	gran. g 80/200 ml 4%	22.410	»		2240
BIOMAG (Pulitzer)	scir. 200 ml 4%	24.045	»		2405
GASTROMET (Sigurtà)	scir. 200 ml 4%	25.010	»		2500
DINA (San Carlo)	scir. 200 mg/dose	25.395	»		2540
ULCESTOP (Gibipharma)	scir. 200 ml 4%	25.605	»		2560
VALMAGEN (UCM-Difme)	scir. 200 ml	28.630	»		2860
ULKOBRIN (Zoja)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	8.985	RANITIDINA mg 50 iniett.	3-4 fiale	3150
SARAN (Schiapparelli)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	10.050	»		3520
GASTROBEN (Menarini)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		3695
RANIBLOC (Bonomelli)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		»
RANIDIL (Duncan)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		»
TRIGGER (Polifarma)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		»
ULCEX (Guidotti)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		»
ZANTAC (Glaxo)	i.v. 10 f. 50 mg 5 ml	11.340	»		»
NODOL (Del Saz e Filippini)	20 cpr. mg.100	20.535	RANITIDINA orale mg 100	3 cps	3080
SARAN (Schiapparelli)	20 cpr. mg 100	23.320	»		3498
RANIBLOC (Bonomelli)	20 cpr. mg 100	26.125	»		3918
RANIDIL (Duncan)	20 cpr. mg 100	26.125	»		»
TRIGGER (Polifarma)	20 cpr. mg 100	26.125	»		»
ZANTAC (Glaxo)	20 cpr. mg 100	26.125	»		»
NODOL (Del Saz e Filippini)	20 cpr. mg 150	29.985	RANITIDINA orale mg 150	attacco: 300 mg - mantenimento: 150 mg	3000-1500
ULKOBRIN (Zoja)	20 cpr. mg 150	29.990	»		»
MAURAN (Coli)	20 cpr. mg 150	30.140	»		»
SARAN (Schiapparelli)	20 cpr. mg 150	33.705	»	attacco - mantenimento	3370-1685
GASTROBEN (Menarini)	20 cpr. mg 150	38.040	»		3800-1900
RANIBLOC (Bonomelli)	20 cpr. mg 150	38.040	»		»
RANIDIL (Duncan)	20 cpr. mg 150	38.040	»		»
TRIGGER (Polifarma)	20 cpr. mg 150	38.040	»		»
ULCEX (Guidotti)	20 cpr. mg 150	38.040	»		»
ZANTAC (Glaxo)	20 cpr. mg 150	38.040	»		»

Segue: ANTIULCEROSI

		Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
GASTROBEN 300 (Menarini)	10 cpr. mg 300	37.650	RANITIDINA orale mg 300	1 cpr.	3765
RANIDIL 300 (Duncan)	10 cpr. mg 300	37.650	»		»
TRIGGER (Polifarma)	10 cpr. mg 300	37.650	»		»
ULCEX 300 (Guidotti)	10 cpr. mg 300	37.650	»		»
ZANTAC 300 (Glaxo)	10 cpr. mg 300	37.650	»		»
GAFIR (Ausonia)	20 cpr. mg 230	36.415	PIPERONIL RANITIDINA	2 cpr.	3640
GAFIR (Ausonia)	10 cpr. mg 460	36.060	»	1 cpr.	3605
FAMODIL (Sigma Tau)	10 cpr. mg 40	33.855	FAMOTIDINA	attacco: 1 cpr.	3385
MOTIAX (Neopharmed)	10 cpr. mg 40	33.855		mantenimento: 1/2 cpr.	1690
GASTRIDIN (Merck Sharp)	10 cpr. mg 40	33.855			»
ROSAL (IBI)	30 cpr. mg 500	41.850	ROSAPROSTOL	attacco: 4 cpr. mantenimento: 2 cpr.	5580 2790

ANTIANGINOSI - CORONARODILATATORI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
NITRODERM TTS (Ciba Geigy)	15 sistemi mg 5	23.555	NITROGLICERINA Sistemi transdermici	1 sistema	1570
NITRO-DUR (Sigma Tau)	15 sistemi transd. 10 cm²	23.555	»		»
NITRO-DUR (Sigma Tau)	15 sistemi transd. 15 cm²	23.885	»		1590
NITRODERM TTS (Ciba Geigy)	15 sistemi mg 10	25.280	»	1 sistema	1685
NITRO-DUR (Sigma Tau)	15 sitemi transd. 20 cm²	25.280			
SUSCARD (Pierrel)	50 cpr. mg 2,5	16.530	NITROGLICERINA sist. a cessione programmata	3 cpr.	990
ISMO 20 (Bochiringer BR)	50 cpr. 20 mg	15.325	ISOSORBIDE MONONITRATO	3 cpr.	920
MONOKET (Chiesi)	50 cpr. 20 mg	15.325	»		»
MONOKET (Chiesi)	«40» 30 cpr. mg 40	17.300	»	2-3 cpr.	1440
MONOCINQUE (Lusofarmaco)	30 cpr. mg 40	17.535	»		1460
METINA (Isom)	i.m.i.v. 5 f. g 1	12.700	LEVO-CARNITINA iniett.	2-3 g	6350
CARNITENE (Sigma Tau)	5 f. g 1	16.025	»		8010
CARNOVIS (Duncan)	i.m.i.v. 5 f. g 1	16.025	»		»
LEFCAR (Glaxo)	i.m.i.v. 5 f. g 1	16.025	»		»
CARNITENE (Sigma Tau)	10 cpr. mast. g 1	21.405	LEVO-CARNETINA os	2-3 g	5350
CARNOVIS (Duncan)	10 cpr. mast. g 1	21.405	»		»
LEFCAR (Glaxo)	10 cpr. mast. g 1	21.405	»		»
CARNITOLO (Zanardi)	os 10 fl. 10 ml g. 0,816 (pari a Levo-carnetina HCL g 1)	16.095		2-3 g	4930
METINA (Isom)	os 10 fl. 10 ml g 0,816	17.545			5375
CARDIOGEN (Mediolanum)	os 10 fl. 10 ml g 1	16.020		2-3 g	4930
CARRIER (Chiesi)	os 10 fl. 10 ml g 1	19.840			4960
MIOCARDIN (Magis)	os 10 fl. 10 ml g 1	20.445			5110
CARNITENE (Sigma Tau)	os 10 fl. g 1	23.345			5835
CARNOVIS (Duncan)	os 10 fl. g 1	23.345			»
LEFCAR (Glaxo)	os 10 fl. g 1	23.345			»
CARNITENE (Sigma Tau)	gocce 20 ml 30%	13.145			5475
CARNOVIS (Duncan)	os gocce 20 ml 30%	13.145			»
LEFCAR (Glaxo)	os gocce 20 ml 30%	13.145			»
DECORENONE (Liphefarma)	40 conf. mg 10	25.405	UBIDECARENONE	3-6 conf.	2858
UBIMAIOR (Master Pharma)	40 conf. mg 10	26.715	»		3005
UBITEN (Italfarmaco)	40 conf. mg 10	28.410	»		3210
IUVACOR (Inverni della Beffa)	40 conf. mg 10	28.560	»		»
CAOMET (Simes)	40 conf. mg 10	28.890	»		»
DECARENE (Recordati)	40 conf. mg 10	28.890	»		»
MITOCOR (Zambon)	40 conf. mg 10	28.890	»		»

ANTIIPERTENSIVI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
LONITEN (Upjohn)	30 cpr. mg 2,5	4.385	MINOXIDIL	da 5 a 40 mg	1315
PREXIDIL (Bioindustria)	30 cpr. mg 5	5.740			860
LONITEN (Upjohn)	30 cpr. mg 5	6.175	»		925

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
KLODIN (Caber)	30 cpr. mg 250	34.670	TICLOPIDINA	1-2 cpr.	1735
TICLOSAN (Von Boch)	30 cpr. mg 250	34.670			1735
OPTERON (Coop. Farm.)	30 cpr. mg 250	34.860			1745
TIKLID (Midy)	30 cpr. mg 250	38.770			1950
CLOPIDAL (Chiesi)	30 cpr. mg 250	38.980			
APLAQUETTE (Alfa Farmac.)	30 cpr. mg 250	39.300			
ANAGREGAL (Gentili)	30 cpr. confett. 250 mg	41.675			2085
TICLODONE (Crinos)	30 conf. mg 250	41.675			
IBUSTRIN (Farmitalia C. Erba)	i.m.i.v. 6 f. liof. 200 mg + 6 f.	11.880	INDOBUFENE	1-2 fiale	2970
IBUSTRIN (Farmitalia C. Erba)	30 cpr. mg 200	26.700		1-2 cpr.	1335

COADIUVANTI NELLA TERAPIA DELLE VASCULOCEREBROPATIE

		Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO		Costo medio giornaliero terapia Lire
BRANIGEN (Glaxo)	10 f. liof. g 0,5 + 10 f.	32.485	L-ACETIL CARNITINA	1 g	6500
NICETILE (Sigma Tau)	10 f. liof. g 0,5 + 10 f.	32.485			
RAPID CARNIL (Irbi)	10 f. liof. g 0,5 + 10 f.	32.485			
ZIBREN (Duncan)	10 f. liof. g 0,5 + 10 f.	32.485			
BRANIGEN (Glaxo)	30 cpr. g 0,5	43.840			2920
NICETILE (Sigma Tau)	30 cpr. g 0,5	43.840			
RAPID CARNIL (Irbi)	30 cpr. g 0,5	43.840			
ZIBREN (Duncan)	30 cpr. g 0,5	43.840			
NEUROMET (ISF)	i.m.i.v. 10 f. 1 g 5 ml	20.315	OXIRACETAM	da 2 a 8 g	10155
NEUROMET (ISF)	20 cpr. mg 800	25.675		2 cpr.	2567
BROS (Fidia)	i.m.i.v. 1 fl. 250 mg	7.355	FOSFATIDIL-SERINA	im, ev, mg 250	7355
BROS (Fidia)	20 cps. mg 100	35.895	»	2-4 capsule	5380

ANTIDISLIPIDEMICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
PROVENAL (Pulitzer)	10 fiale 3 ml 18 mg	13.690	SULODEXIDE iniett.	1-2 fiale 180 ULS	2050
TREPARIN (Nuovo consorz. naz.)	10 fiale 3 ml mg 18	13.690	»		»
VESSEL (Alfa farmac.)	i.m.i.v. 10 f. 180 ULS	13.830			
TREPARIN (Nuovo consorz. naz.)	10 f. 1 ml mg 30	17.845		1 f. 300 ULS	1784
GLUPARIN (Locatelli)	iiniett. 10 f. mg 30	20.450			2045
VESSEL DUE (Alfa farmac.)	i.m.i.v. 10 f. 300 ULS	20.915			2090
PROVENAL (Pulitzer)	50 caps. 60 ULS	17.875	SULODEXIDE orale capsule	3-6 cps. 60 ULS	1610
TREPARIN (Nuovo consorz. naz.)	50 caps. mg 6	18.015	»		
VESSEL (Alfa farmac.)	50 caps. 60 ULS	18.305			1645
TREPARIN (Nuovo consorz. naz.)	50 caps. mg 15	34.420		3 caps. 150 ULS	2065
PROVENAL DUE (Pulitzer)	50 caps. 150 ULS	40885			2450
GLUPARIN (Locatelli)	50 caps. mg 15	40.885			»
VESSEL DUE (Alfa farmac.)	50 caps. 150 ULS	41.145			2465
PERCLAR (Neopharmed)	iniett. 10 f. 3 ml	16.460	MESOGLICANO	1-2 fiale	2470
PRISMA (Mediolanum)	iniett. 10 f. 3 ml	16.460	»		
PRISMA (Mediolanum)	30 cpr. mg 12	15.805	MESOGLICANO orale	3-4 cps.	1840
PERCLAR (Neopharmed)	50 cps. mg 12	25.240			1775
PERCLAR (Neopharmed)	50 cps. mg 24	47.470		2 cps.	1899
PRISMA (Mediolanum)	50 cps. mg 24	47.470			»
LIPOGLUTAREN (Ausonia)	20 cps. mg 250	16.210	ACIDO MEDROGLUTARICO	6-9 cps.	6080
MEVALON (Guidotti)	20 cps. mg 250	16.975			6365
LIPOGLUTAREN (Ausonia)	16 caps. mg 500	24.655		3-6 cps.	6935
MEVALON (Guidotti)	16 caps. mg 500	25.620			7200
LIPOGLUTAREN (Ausonia)	16 cpr. g 1	44.515		1,5-3 cps.	6260
MEVALON (Guidotti)	16 cpr. g 1	48.955			6885
OLBETAM (Farm. C. Erba)	30 cps. mg 250	27.840	ACIPIMOX	3 cps.	2784

IMMUNOSOPPRESSORI - IMMUNOMODULATORI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
TP-1 SERONO (Serono)	10 mg 1 f. + 1 f.	28.135	THYMOSTIMOLINA	BB: 10 mg	28.135
»	25 mg 1 f. + 1 f.	66.295	»		»
»	50 mg 1 f. + 1 f.	129.885	»	Ad: 1 mg/kg	260/kg
»	70 mg 1 f. liof. + 1 f.	180.760	»		258/kg
LEUCOTROFINA (Ellem)	«50» i.m. 10 f. 4 ml	9.050	THYMOSTIMOLINA LISATO	2 fiale	1810
	«100» i.m. 10 f. 4 ml	15.245	»	1-2 fiale	2.290
	scir. 10 fl. 15 ml	35.670	»	Ad 1 flaconcino	3.567
	10 cps mg 80	43.615	»		
SINTOMODULINA (Italfarmaco)	i.m.s.c. 1 fl 50 mg 5 ml	129.235	THYMOPENTINUM	immunodef. primarie: 0,5-1 mg/kg dose mant: 0,5-1 mg/kg 2-3 volte settimana immunodef. secondarie: 50 mg per 3 volte settimana	1939/kg
TIMUNOX (Cilag)	i.m.s.c. 1 fl 50 mg 5 ml	129.235			
SINTOMODULINA (Italfarmaco)	s.c.i.v. 1 f. 50 mg 1 ml	133.560			
TIMUNOX (Cilag)	s.c.i.v. 1 f. 50 mg 1 ml	133.560			
SANDIMMUN (Sandoz)	iniett. 10 f. 5 ml (mg 50/ml)	240.060	CICLOSPORINA	trapianto d'organo: 14-17,5 mg/kg/die per 1-2 settimane poi ridurre di 2 mg/kg/die ogni mese fino alla dose di mantenimento di 6-8 mg/kg/die	1512/kg
				trapianto di midollo osseo: 3-5 mg/kg/die per i.v. lenta	384/kg
SANDIMMUN (Sandoz)	os. soluz. 50 ml (0,10 g/ml)	328.625		12,5-15 mg/kg/die per circa 5 giorni	903/kg
IMMUNOL (Sarm)	20 cpr. mg 50	7.345	LEVAMISOLO	mg 2,5/kg o 1 cpr. ogni 20 kg di peso	18.39/kg
ERGAMISOL (Janssen)	20 cpr. mg 50	10.725			26,8/kg
AVIRAL (Medici Domus)	40 cpr mg 500	22.805	METISOPRINOLO	6-8 cpr	3.990
VIRAC (Crosara)	40 cpr. mg 500	22.810	»		»
VIRUSTOP (Pulitzer)	40 cps mg 500	23.125	»		4.045
ANAVIR (Bioresearch)	40 cpr mg 500	24.160	»		4.230
MODIMMUNAL (Ravizza)	40 cpr mg 500	24.455	»		4.280
ISOVIRAL (Dessy)	40 cpr mg 500	25.145	»		4.400
ISOPRINOSINA (Delalande)	40 cpr. mg 500	28.780	»		5.035
VIRUXAN (Sigma Tau)	40 cpr. mg 500	28.790	»		5.035
VIRAC (Crosara)	Scir. 120 ml (6 gr)	8.760	»	BB. 50-100 mg/kg	110/kg
AVIRAL (Medici Domus)	Scir. 120 ml	8.765	»		»
ANAVIR (Bioresearch)	Scir. 120 ml	9.015	»		113/kg
ISOVIRAL (Dessy)	Scir. 120 ml	9.070	»		»
VIRUXAN (Sigma Tau)	Scir. 120 ml	10.530	»		131/kg
ISOPRINOSINA (Delalande)	Scir. 120 ml	11.060	»		138/kg
MODIMMUNAL (Ravizza)	Scir. 120 ml	11.065	»		»
VIRUSTOP (Pulitzer)	Os. gran. 20 bust.g 1	20.520	»	Ad. 3-4 bustine	3.590
VIRUXAN (Sigma Tau)	20 buste g 1	30.035	»	BB 1,5-2 bustine	1.795

FIBRINOLITICI - ANTIFIBRINOLITICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
PUROCHIN (Sclavo)	5000UI liof.	16.500	UROCHINASI	(Ipoema o emoftalmo) 5000-25.000 U.I.	49.500
UKIDAN (Serono)	1 fl. liof. 5000UI + 1 f.	17.835			53.500
PERSOLV RICHTER (Lepetit)	1 fl. 5000UI + 1 f.	19.425			58.275
UKIDAN (Serono)	1 fl. liof. 25.000UI + 1 f.	76.405		Nei casi di embolia polmonare e trombo-embolia arteriosa periferica e trombosi venosa profonda, la posologia e quindi il costo di terapia è estremamente variabile	
PUROCHIN (Sclavo)	i.v. 25.000UI f liof.	81.500			
PERSOLV RICHTER (Lepetit)	i.v. 1 fl. liof. 25.000UI + fl. 2 ml	86.685			
PUROCHIN (Sclavo)	i.v. 50.000UI fl. liof.	160.000			
UROKINASE CHOAY (Italfarmaco)	i.v. 75.000UI	254.200			
UKIDAN (Serono)	1 fl. liof. 100.000UI + 1 f.	292.320			
UROKINASE CHOAY (Italfarmaco)	1 fl. liof. 100.000UI + 1 f.	337.935			
PERSOLV RICHTER (Lepetit)	i.v. 1 fl. liof. 100.000UI + fl. 2 ml	338.895			
KIR RICHTER (Lepetit)	i.v. 2 f. 100.000UIC	18.090	APROTININA	sec. prescriz. medica	
TRASYLOL (Bayer)	2 f. 100.000UIC 5 ml	18.125	»		
MIDRAN (Manetti e R.)	i.v. 2 f. 5 ml 100.000 KIU	20.590	»		
ANTAGOSAN (Ist. Behring)	2 f. 10 ml 100.000UICH	21.105			
KIR RICHTER (Lepetit)	i.v. 2 f. 200.000UIC	33.750		sec. prescriz. medica	
TRASYLOL (Bayer)	2 f. 200.000UIC 10 ml	33.750			
TZALOL (Bayroharm)	2 f. 200.000UIC 10 ml	33.750			
MIDRAN (Manetti e R.)	i.v. 2 f. 200.000 KIU 10 ml	39.050			
ANTAGOSAN (Ist. Behring)	2 f. 200.000UICH 10 ml	39.925			
KIR RICHTER (Lepetit)	i.v. 1 f. 500.000UIC	40.730			
TRASYLOL (Bayer)	1 fl. 500.000UIC 20 ml	40.730			
TZALOL (Bayropharm)	1 fl. 20 ml 500.000UIC	40.730			
TRASYLOL (Bayer)	1 f. 500.000UIC 50 ml	41.020			
TZALOL (Bayropharm)	1 fl. 500.000UIC 50 ml	41.030			
KIR RICHTER (Lepetit)	flebo 1 fl. 500.000UIC	41.265			
MIDRAN (Manetti e R.)	i.v. 1 fl. 500.000 KIU 50 ml	47.770			
ANTAGOSAN (Ist. Behring)	500.000UICH 50 ml	48.980			

ANTIEMOFILICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo per U.I. Lire
FATTORE UMANO ANTIEMOFILICO (ISI)	1 fl. 100U + fl	63.315	FATTORE UMANO ANTIEMOFILICO (Crioprecipitato antiemof.)	sec. prescriz. medica	633/U.I.
UMAN CRY VIII (Farma Biagini)	1 fl. 100U + fl.	63.970	»	La posologia varia in funzione del peso del paziente, della gravità e sede della emorragia, della presenza di inibitori circolanti ecc.	639/U.I.
ACTIF VIII (Merieux)	1 f. liof. 250 U + 1 f.	140.790			563/U.I.
LIO-CRIO (ISM)	1 f. liof. 250U + 1 f.	144.095			576/U.I.
FACTORATE (Armour Med.)	1 f. liof. 250U + 1 f.	148.745			595/U.I.
CRIOPRECIPITATO KABI (Kabi Vitrum)	1 f. liof. 250U + 1 f.	150.490			602/U.I.
FATTORE UMANO ANTIEMOFILICO (ISI)	1 f. liof. 250U + 1 f.	150.600			602/U.I.
UMAN CRY VIII (Farma Biagini)	1 f. liof. 250U + 1 f.	150.600			602/U.I.
KOATE (Sclavo)	cutter 1 f. liof. 250U + 1 f.	152.230			610/U.I.
KRYOBULIN TIM 2 (Immuno)	1 f. liof. 250U + 1 f.	152.650			610/U.I.
HEMOFIL - T (Travenol)	i.v. 1 fl. 275UI + 1 f.	153.010			556/U.I.
ACTIF VIII (Merieux)	1 f. liof. 500U + 1 f.	270.100			540/U.I.
LIO CRIO (ISM)	1 f. liof. 500U + 1 f.	281.595			563/U.I.
FACTORATE (Armour Medic.)	1 f. liof. 500U + 1 f.	290.695			581/U.I.
KOATE (Sclavo)	cutter 1 fl. 500U + 1 f.	292.505			587/U.I.
FATTORE UMANO ANTIEMOFILICO (ISI)	1 fl. liof. + solv.	292.560			587/U.I.
KRYOBULIN TIM 2 (Immuno)	1 f. liof. 500U + 1 f.	293.540			587/U.I.
UMAN CRY VIII (Farma Biagini)	1 f. liof. 500U + 1 f.	294.260			588/U.I.
ACTIF VIII (Merieux)	1 f. liof. 750U + 1 f.	401.110			535/U.I.
FACTORATE (Armour Medic.)	1 f. liof. 700U + 1 f.	404.080			570/U.I.
HEMOFIL T (Travenol)	1 f. liof. 1000U + 1 fl.	530.860			530/U.I.
ACTIF VIII (Merieux)	1 f. liof. 1000U + 1 fl.	531.780			531/U.I.
FACTORATE (Armour Medic.)	1 f. liof. 1000U + 1 fl.	572.985			573/U.I.
KRYOBULIN TIM 2 (Immuno)	1 f. liof. 1000U + 1 fl.	579.095			579/U.I.
EMOCLOT (Aima)	1 fl. 100U + 1 fl. 5 ml	65.665	GLOBULINA UMANA ANTIEMOFILICA A	su prescriz. medica	656/U.I.
PROFILATE (Alfa Farm.)	fl. 250UI + fl. solv.	150.585	»		602/U.I.
EMOCLOT (Aima)	1 fl. 250U + 1 fl. 10 ml	153.520	»		614/U.I.
EMOCLOT (Aima)	1 fl. 500U + 1 fl. 20 ml	293.990	»		588/U.I.
PROFILATE (Alfa Farm.)	1 fl. 500UI + solv. 50 ml	294.240	»		588/U.I.
PROTROMPLEX (Immuno)	200UI + 20 ml solv.	54.240	GLOBULINA UMANA ANTIEMOFILICA B		272/U.I.
HAIMAPLEX (Aima)	«200» 1 fl. liof. 200UI + solv. 10 ml	54.240	»		272/U.I.
UMAN COMPLEX IX (Farma Biagini)	200UI + fl.	54.240			272/U.I.
BEBULIN TIM 2 (Immuno)	i.v. 200UI + solv.	54.550			272/U.I.
KONYNE CUTTER (Sclavo)	i.v. 500UI + solv.	125.430			250/U.I.
HAIMAPLEX (Aima)	«500» 1 fl. liof. 500UI + solv. 20 ml	127.025			254/U.I.
PROTROMPLEX (Immuno)	500UI + 20 ml solv.	127.025			254/U.I.
UMAN COMPLEX IX (Farma Biagini)	500UI + fl.	127.025			254/U.I.
BEBULIN TIM 2 (Immuno)	i.v. 500UI + solv.	128.730			257/U.I.
PRECONATIV (Kabi Vitrum)	1 fl. 500U + 500U + solv.	246.920			247/U.I.
FEIBA (Immuno)	i.v. 1 fl. 250UI + 20 ml solv.	135.995	CRIOPRECIPITATO PROTROMBINICO		544/U.I.
FEIBA (Immuno)	i.v. 1 fl. 500UI + 20 ml solv.	264.790	»		530/U.I.
FEIBA (Immuno)	i.v. 1 fl. 1000UI + 20 ml solv.	520.850	»		520/U.I.

Segue: ÀNTIBIOTICI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo per U.I. Lire
PROVERTIN UM (Immuno)	i.v. 1 fl. 200UI + 10 ml solv.	59.175	CRIOPRECIPITATO PROCONVERTINICO	su prescriz. medica	296/U.I.
PROVERTIN UM (Immuno)	i.v. 1 fl. 500UI + 10 ml solv.	138.905			278/U.I.
FIBROGAMMIN (Ist. Behring)	1 fl. liof. 250U + 1 f. solv.	53.155	FIBRINASE (Fattore VIII)	s.p.m.	212/U.I.
FIBROGAMMIN (Ist. Behring)	1 fl. liof. 1250U + 1 f. solv.	240.195			192/U.I.
C1 INATTIVATORE UMANO (Immuno)	i.v. fl. liof. 500UP	454.775	INIBITORE DEL C1 ESTERASI	Trattamento attaccco acuto di angioedema ereditario	192/U.I.
C1 INATTIVATORE UMANO (Immuno)	i.v. fl. liof. 1000UP	881.795		1000-1500UP	L. 1123000

ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

		Prezzo confezione Lire		Posologia giornaliera	Costo medio settimanale terapia Lire
INTERCEPTOR (Isnardi)	i.m. 3 f. liof. mg 2 + 3 f. solv.	21.510	ORGOTEINA	4 mg alla settimana	14340
ORGOTEN (Serono)	4 f. mg 2 + 4 f. solv.	34.720			17360
INTERCEPTOR (Isnardi)	i.m. 3 f. liof. mg 4 + 3 f. solv.	40.080		ortopedia: 1 f. da 4 mg alla settimana	13360
ARTROLASI (Ausonia)	i.m. 3 f. liof. mg 4 + 3 f. solv.	41.675			13890
ORGOTONINA (Sigma Tau)	3 f. liof. mg 4 + 3 f. solv.	43.245			14415
ORGOTEN (Serono)	3 f. mg 4 + 3 f. solv.	48.810			16270
OXINORM (Zambeletti)	3 fl. mg 4 + 3 f solv.	49.600			16530
					Costo medio ogni 28 gg. terapia Lire
INTERCEPTOR (Isnardi)	i.m. 2 f. liof. mg 8 + 2 f. solv.	49.725		urologia: 1-2 f. da 8 mg ogni 28 giorni	37300
ARTROLASI (Ausonia)	i.m. 2 f. liof. mg 8 + 2 f. solv.	53.835			40380
ORGOTEN (Serono)	2 f. mg 8 + 2 f. solv.	62.755			47065
OXINORM (Zambeletti)	2 fl. mg 8 + 2 f. solv.	63.930			47950
ORGOTEN (Serono)	1 f. mg 12 + 1 f. solv.	47.245			
OXINORM (Zambeletti)	1 fl. mg 12 + 1 f. solv.	48.080			
					Costo medio giornaliero terapia Lire
AUROSULFO (Manzoni)	i.m.e.v. multidose 5 ml	8.505	SALI DI ORO	sec. prescriz. medica	
FOSFOCRISOLO (ICI Sanol)	10 f. g 0,01	4.895			
	5 f. g 0,05	7.195			
	5 f. g 0,10	12.030			
CRISOFIN (Allergan)	30 cpr. mg 3	27.565	AURANOFIN	2 cpr./die	1837
RIDAURA (SKF)	30 cpr. mg 3	27.565			»

ENZIMI DIGESTIVI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
PANCREASE (Cilag)	50 cps. (pancrelipase USP 234,23 mg)	21.005	PANCRELIPASE	1-2 cps. ad ogni pasto e 1 cps. ad ogni merenda	2310

ANTILITIASICI BILIARI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
FLUIBIL (Zambon)	40 cps. mg 125	12.980	ACIDO CHENODESOSSICOLICO	6-8cps.	2270
CHENOSSIL (Gipharmex)	40 cps. mg 125	12.910	»		»
CHENOFALK (Also)	20 cps. mg 250	11.505	»	3-4 cps.	2010
CHENOSSIL (Gipharmex)	20 cps. mg 250	12.275	»		2145
FLUIBIL (Zambon)	20 cps. mg 250	12.545	»		»
CHENOCOL (Chemil)	20 cps. mg 250	13.570	»		2375
DEURSIL (Gipharmex)	40 cps. mg 50	15.295	ACIDO URSODESOSSICOLICO	3-6 cps.	1720
URSACOL (Zambon)	40 cpr. mg 50	15.435	»		»
DEURSIL (Gipharmex)	30 cps. mg 100	21.660		3 cps.	2166
URSOBIL (ABC)	40 cps. mg 100	25.535			1915
URSILON (Cristalfarma)	20 cps. mg 125	15.960		2 cps.	1596
URSOLISIN (Magis)	20 cps. mg 150	18.020		2 cps.	1800
LITURSOL (Ist. Wassermann)	20 cps. mg 150	18.485			1840
URSOBIL (ABC)	20 cps. mg 150	19.160			1915
URSACOL (Zambon)	20 cpr. mg 150	21.330			2135
DEURSIL (Gipharmex)	20 cps. mg 150	21.365			»
DEURSIL (Gipharmex)	RR mite 20 cps. mg 225	33.170		1-2 cps.	2485
URSILON (Cristalfarma)	20 cps. mg 250	30.510		2 cps.	3050
URSOBIL (ABC)	20 cps. mg 250	30.580			3050
LYETON (Von Boch)	20 cps. mg 300	34.305		2 cps.	3430
URSOLISIN (Magis)	20 cps. mg 300	34.305			»
LITURSOL (Ist. Wassermann)	20 cpr. mg 300	34.835			»
URSACOL (Zambon)	20 cpr. mg 300	40.610			4060
DEURSIL (Gipharmex)	20 cps. mg 300	40.675			4067
DEURSIL (Gipharmex)	RR mite 20 cps. mg 450	62.225		1 capsula	3110
URSON (Ripari Gero)	40 cpr. mg 80	13.810	SALE BISODICO DEL BIS EMISUCCINATO DELL'ACIDO URSODESOSSICOLICO	3 cpr. (mantenim.)	1035
URSON (Ripari Gero)	20 cpr. mg 240	18.870	»	2-4 cpr.	2830
URSON (Ripari Gero)	20 cpr. mg 480	35.030	»	2 cpr.	3505

ORMONI

SPECIALITÀ	Confezione	Prezzo confezione Lire	PRINCIPIO ATTIVO	Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
CALCITAR (Armour medic.)	5 fl 160U. MRC + 5 fl	79.005	CALCITONINA PORCINA	Morbo Paget-Osteop-Sudeck 0,5-2U. MRC/kg	11850
CALCITONINA WASSERMANN (Ist. Wasserman)	5 f. 50 U.I.	25.145	CALCITONINA SINTETICA DI SALMONE	da 50 a 100U. MRC. secondo la gravità	7545
CALCITONINA 50 SANDOZ (Sandoz)	5 f. 1 ml	27.520	»		8250
OSTEOTONINA (Menarini)	5 f. 1 ml 50U. MRC	27.520			8250
CALCITONINA 50 ARMOUR (Armour Med.)	6 fl. + 6 fl.	34.915			8730
CALCITONINA WASSERMANN (Ist. Wassermann)	5 fl 1 ml 100U.I.	47.135		Ipercalcemia 500U. MRC Morbo Paget-Osteop. 0,5-2U. MRC/kg	47135-7070
CALCITONINA SANDOZ (Sandoz)	5 f. 1 ml 100U. MRC	52.310			52310-7.845
OSTEOTONINA (Menarini)	5 f. 1 ml 100U. MRC	52.310			»
CALCITONINA ARMOUR (Armour Medic)	5 fl. 100U. MRC + 5 fl.	53.775			53775-7.850
CIBACALCIN (Ciba Geigy)	i.m. 5 f. 0,25 mg + 5 f.	31.805	CALCITONINA UMANA SINTETICA	1 fiala	6360
CARBICALCIN (SK e F)	i.m. 5 f. 1 ml 40U. MRC	60.000	CARBOCALCITONINA	Ipercalcemia 2 fiale Morbo Paget ed osteoporosi 1 fiala	24000 12000
TURBOCALCIN (ISF)	i.m. 5 f. 1 ml 40U. MRC	61.650			24660-12330

DERMATOLOGICI-OCULISTICI

	Confezione	Prezzo confezione Lire		Posologia giornaliera	Costo medio giornaliero terapia Lire
TIGASON (Roche)	50 cps. mg 10	47.825	ETRETINATO	attacco: mg 0,75-1/kg suddiviso in 2-3 somministraz.	83/kg
TIGASON (Roche)	30 cps. mg 25	69.625		successivamente: mg 0,3-0,6/kg	81/kg
FRONE (Serono)	pomata 200.000 U.I. siringa g 2	48.930	INTERFERONE DA FIBROBLASTI	dermatologia: 80.000 U.I.	19570
FRONE (Serono)	collirio 1 fl. liof. 600.000 U.I. + sir. solv. + contagocce	145.660	»	Ginecologia-urologia Oftalmologia 200.000-300.000 U.I.	60700

(6409)

ERNESTO LUPO, *direttore*

DINO EGIDIO MARTINA, *redattore*
FRANCESCO NOCITA, *vice redattore*

(6651224/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.